FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1981 - N° 105

LES TUMEURS DU THYMUS CHEZ L'ADULTE

(A propos de 34 observations)

Travail de la Chaire de Clinique Chirurgicale

de la Faculté de Médecine de Dijon

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 25 septembre 1981

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

S I C A R D Christian

Interne des Hôpitaux

né le 3 mars 1948

à MARSEILLE

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1981 - N°

LES TUMEURS DU THYMUS CHEZ L'ADULTE

(A propos de 34 observations)

Travail de la Chaire de Clinique Chirurgicale

de la Faculté de Médecine de Dijon

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 25 septembre 1981

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

S I C A R D Christian

Interne des Hôpitaux

né le 3 mars 1948

à MARSEILLE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M.J. GUYOT	Professeur Honoraire	M. J. GUERRIN	Doyen
M. F. BARON	Professeur Honoraire	M. J.P. DIDIER	Assesseur
Melle G. PALLOT	Professeur Honoraire	M. R. PUTELAT	Assesseur
		M. L. JEANNIN	Assesseur
		M. M. DAVID	Assesseur

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse :	P. BARRY
Anatomie pathologique :	R. MICHIELS
Biochimie :	P. PADIEU
Carcinologie :	F. CABANNE, Doyen honoraire
Chirurgie générale :	P. AUPECLE
Clinique Chirurgicale :	H. VIARD
Clinique Médicale :	P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale	J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile :	M. ALISON
Hépato-gastro-entérologie :	Cl. KLEPPING
Histologie :	P. ZAHND
Maladies infectieuses :	F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie :	A. MARIN
Pathologie Chirurgicale :	C. FERRY
Pathologie Médicale :	R. PUTELAT
Physiologie :	J. KLEPPING
Radiologie (diagnostic) :	J.P. MABILLE
Sémiologie Médicale :	J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anesthésiologie :	B. CAILLARD
Biochimie :	J. DEDREUX
Carcinologie :	J. GUERRIN
Chirurgie Générale :	S. BRIET - G. PIGANIOL
Médecine expérimentale immunologie :	F. MARTIN

Médecine interne :	M. GAUDET - P. LOUIS
Médecine préventive santé publique, hygiène :	M. CARON
Neuro-chirurgie :	A. THIERRY
Parasitologie :	P. CAMERLYNCK
Pédiatrie :	J.L. NIVELON
Pharmacologie :	A. ESCOUSSE
Pneumologie - Phtisiologie :	L. JEANNIN
Physiologie :	J.P. DIDIER

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse :	J.M. AUTISSIER
Anatomie pathologique :	E. JUSTRABO
Anesthésiologie :	M. WILKENING
Bactériologie, virologie :	A. KAZMIERCZAK
Biochimie Médicale :	G. MACK
Chirurgie générale :	J.P. FAVRE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire :	M. DAVID
Dermatologie, Vénéréologie :	D. LAMBERT
Endocrinologie, métabolisme, nutrition:	J.M. BRUN
Gynécologie et Obstétrique :	J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang :	J. BONHOMME
Hépatologie-Gastro-entérologie :	J. FAIVRE
Mathématiques, statistiques, informatique médicale :	Mme L. DUSSERRE
Néphrologie :	G. RIFLE
Neurologie :	R. DUMAS
Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive :	P. GRAMMONT
O.R.L. :	Ph. ROMANET
Psychiatrie :	P. TRAPET

Radiologie (diagnostic) :	M. WEILLER - D. BINNERT
Radiologie (thérapie) :	J.C. HORIOT
Rhumatologie :	J. STRAUSS
Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale :	G. MALKA

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie :	J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie :	P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

J U R Y D E L A T H E S E

PRESIDENT : Monsieur le Professeur VIARD

MEMBRES : Monsieur le Professeur MICHIELS

Monsieur le Professeur JEANNIN

Monsieur le Professeur Agrégé DAVID

Monsieur le Professeur Agrégé FAVRE

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'Hippocrate, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

A MES PARENTS

Ils m'ont soutenu tout au long de mes études,
Que cette thèse représente un faible témoignage de mon immense affection et de ma profonde reconnaissance.

A MA GRAND MERE

A MA FEMME ET A NOTRE FILS PIERRE

A MA SOEUR

A MON FRERE ET MA BELLE SOEUR

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE FAMILLE

A MES AMIS.

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur VIARD

Nous avons eu l'honneur et le plaisir d'effectuer plusieurs semestres à ses côtés et ceci nous a permis d'apprécier la valeur de son enseignement, sa maîtrise chirurgicale et ses qualités de "patron".

Au cours de nos études, il nous a toujours guidé et conseillé avec bienveillance. Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous accepter encore auprès de lui.

Nous lui dédions notre future carrière chirurgicale et lui exprimons notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. MICHIELS

Il nous a fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Qu'il veuille bien y trouver l'expression de notre vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur L. JEANNIN

Un semestre d'externat passé dans son service nous avait permis d'apprécier la clarté de son enseignement et son sens clinique.

Qu'il nous permette de l'assurer de notre respectueuse gratitude et de toute notre estime.

Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID

Nous avons été séduit par la rigueur de ses raisonnements et la perfection de sa technique chirurgicale . Il nous a inculqué en particulier l'importance de la précision pour chaque geste opératoire. Il nous a toujours accueilli avec bienveillance. Nous sommes heureux de pouvoir continuer à travailler auprès de lui.
Qu'il voie ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé JP FAVRE

Nous avons été touché$ dès les premiers instants par son amabilité, de plus nous avons pu apprécier le bon sens de ses indications, son aisance chirurgicale et son dynamisme. Nous sommes heureux de pouvoir continuer à travailler auprès de lui.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hopitaux pendant notre Internat :

Monsieur le Professeur B. CAILLARD
Monsieur le Professeur G. PIGANIOL
Monsieur le Professeur P. BARRY
Monsieur le Professeur Ag. J.M. AUTISSIER
Monsieur le Professeur H. VIARD
Monsieur le Professeur Ag. M. DAVID
Monsieur le Professeur Ag. J.P. FAVRE
Monsieur le Professeur S. BRIET
Monsieur le Professeur C. FERRY

A Monsieur le Docteur C. GABRIELLE

qui nous a chaleureusement accueilli pendant 12 mois à la Clinique du Val Fleuri à MACON.

Ses qualités humaines ainsi que sa grande compétence, ont fait notre admiration.

Qu'il trouve ici le témoignage de nos sincères remerciements et de notre fidèle attachement.

A nos Conférenciers d'Internat :

Messieurs les Docteurs A. MAVEL

C. SOTON

A tous ceux qui nous ont aidé dans ce travail en particulier mes amis :

Messieurs les Docteurs J.M. MIRALLES

A. VANOLI

A Monsieur le Docteur KNOPF qui a revu les lames histologiques de tous nos patients et nous a conseillé. Acceptez nos plus sincères remerciements.

A mes camarades d'Internat.

INTRODUCTION

- En 1911 OLIVIER E. (157) dans sa thèse sur l'anatomie topographique et chirurgie du thymus, débutait son introduction par "le thymus est un organe dont l'anatomie, la physiologie et la pathologie ont fait, dans ces dernières années, l'objet de très nombreuses communications dans les diverses sociétés savantes". En 1981 il en est toujours de même et la multiplication des travaux d'ordre immunologique et la richesse de la pathologie thymique font penser que le thymus sera toujours d'actualité.

- A partir de 34 interventions sur le thymus effectuées dans le service de Clinique Chirurgicale du Professeur VIARD, nous allons essayer de faire le point sur les données actuelles de l'immunologie, sur les difficultés de diagnostic, de classification anatomo-pathologique, et sur le caractère paradoxal du pronostic.

- Après un rappel historique, embryologique, anatomique et histologique du thymus, nous exposerons nos 34 observations.

- Elles comprennent 29 lésions tumorales du thymus dont :

20 thymomes lympho-épithéliaux
4 Hodgkin thymiques
1 lymphome malin du thymus
1 carcinoïde du thymus
1 sémino-goniome du thymus
1 thymome pseudo-séminomateux
1 tumeur inclassable,

et cinq interventions sur des vestiges thymiques pour myasthénie.

- Si cette série peut sembler modeste, elle n'est toutefois pas sans intérêt, d'une part par son homogénéité puisqu'elle représente le recrutement du seul service de chirurgie thoracique du C.H.U. de Dijon, d'autre part par le nombre de cas exceptionnels qu'elle comporte :

- un thymome du médiastin postérieur (moins de 5 cas mondiaux)

- un carcinoïde du thymus (80 cas)

- une association myasthénie - érythroblastopénie - thymome (une trentaine de cas publiés)

- la présence de métastases extra-thoraciques chez quatre patients (une quarantaine d'observations).

- Enfin notons que parmi la pathologie associée à ces tumeurs nous avons rencontré :

1 cas de myasthénie + érythroblastopénie

1 cas d'érythroblastopénie

2 cas d'hyperthyroïdie

1 cas de dermatose

Nous leur consacrerons un chapitre spécial en développant particulièrement la myasthénie.

- Cette thèse se terminera par le traitement ; nous soulignerons le rôle majeur de la chirurgie, et les éventuels traitements complémentaires.

GENERALITES

H I S T O R I Q U E

- Si l'anatomie du thymus a été décrite depuis de nombreuses années, cet organe est resté longtemps mystérieux. Puis d'organe mal connu, aux fonctions imprécises souvent jugées accessoires, le thymus devenait l'organe central de l'immunité. Par ailleurs sa pathologie connaît depuis quelques années un regain d'actualité et par la fréquence de ses tumeurs et par le nombre d'associations morbides qui lui sont rattachées.

- HEROPHILE [x] de Calcédoine, est, semble-t-il, en 300 avant J.C., le premier à l'avoir décrit, puisque ni HIPPOCRATE [x], ni ARISTOTE [x] n'en font mention.

Le thymus passait alors pour être le siège de l'âme.

. RUFUS d'EPHESE [x] dans son traité "des noms des parties du corps humain" paru un siècle avant les publications de GALIEN [x] le cite et le situe :

"le thymus est une de ces glandes ; prenant naissance proche de la tête du coeur, il se dirige vers la septième vertèbre du cou et vers l'extrémité de la bronche qui touche aux poumons ; on ne le rencontre pas chez tous les animaux".

. GALIEN [x] mentionne le thymus dans son traité "de l'utilité des parties du corps humain" en lui donnant une fonction de protection de la veine cave supérieure, il en fait aussi un matelas protecteur du coeur et un régulateur du caractère.

[x] Cités par GIROD (75)

- Au XVIIIe siècle

. Plusieurs auteurs s'interrogent sur sa fonction et lui accordent une place importante en pathologie.

. RICHA (1723) [x] formule l'hypothèse que l'hypertrophie thymique est à l'origine de l'asthme infantile.

. Différentes suppositions sont proposées : lubrificateur de la glande sous-maxillaire, de la glande mammaire, de la trachée. Participation à l'hématose, au remplissage de l'extrémité supérieure du thorax au cours de la vie foetale et d'aspirateur des alvéoles pulmonaires à la naissance. Sécréteur du liquide amniotique, source du sang foetal, du lait placentaire.

. MONRO [x] en 1786 le considère comme un organe de "dépuration de la lymphe".

- L'étude du thymus et de ses fonctions, fondée sur des bases anatomo-cliniques ne commence guère qu'au XIXe siècle.

. RESTELLI [x] en 1845, s'attaque aux premières thymectomies.

. En 1831 ARNOLD [x] étudie l'origine du thymus sur des embryons de bovidés et sur un embryon humain de 8 cm.

. BORN en 1883 [x] montre que le thymus dérive de la 3ème fente branchiale.

. La structure microscopique du thymus est étudiée par HASSAL [x] dès 1847, grâce à l'utilisation de colorants comme le carmin ou l'hématoxyline.

[x] Cités par GIROD (75)

. STIEDA [x] (1881) et WATNEY [x] (1882) décrivent la substance corticale et la substance médullaire.

. En pathologie, au XIXe siècle, le thymus est encore impliqué dans divers cadres nosologiques.

. De nombreux auteurs affirment que toutes les tumeurs du médiastin ont un point de départ thymique.

. Un "état thymico-lymphatique" est décrit par BRIGHT [x] en 1838.

. En 1879 ERB [x] et en 1891 GOLDFLAM [x] décrivent la myasthénie.

. En 1889 OPPENHEIMER [x] découvre une tumeur du thymus à l'autopsie d'un sujet myasthénique.

. En 1901 LAQUER [x] et WEIGERT [x] confirment l'association à l'occasion d'un autre cas.

- En 1909 VEAU (219) pratique la première thymectomie en France pour une hypertrophie thymique.

. En 1928 MATIAS [x] et PRUSEL [x] signalent avoir découvert à l'autopsie une tumeur thymique chez une patiente de 62 ans, morte d'une "anémie pernicieuse".

. BLALOCK (19) en 1936 pratique les premières thymectomies pour myasthénie. Il est suivi par KEYNES (102)en Grande-Bretagne et par LERICHE et JUNG (117) en 1938.

. A noter qu'en 1900 GRAND'HOMME (85) réservait déjà le terme de thymome à la tumeur lympho-épithéliale, terme repris par WORMS et KLOTZ (228) en 1934.

[x] Cités par GIROD (75)

. Mais il faut bien reconnaître que pendant les 60 premières années du XXe siècle, on n'avancera encore que des hypothèses.

. En 1955 KEYNES (103) écrit "on ne sait pratiquement rien sur la physiologie du thymus".

. Il faut attendre 1961 pour que J.M. MILLER (144) et R.A. GOOD (83) décrivent les effets de la thymectomie à la naissance et suscitent ainsi de nombreux travaux.

. J.F. BACH (4) en fait "un organe clef de l'immunitée. (1974)

. La découverte de plusieurs hormones thymiques relance l'intérêt des recherches.

. Le rôle du thymus est aujourd'hui important à appréhender dans les déficits immunitaires, les infections à germes intra-cellulaires, les affections auto-immunes, les myasthénies, les cancers, les phénomènes de vieillissement, les diverses tumeurs thymiques et d'autres circonstances pathologiques.

EMBRYOLOGIE

1°) Généralités

- Le thymus est issu d'une ébauche provenant des 3ème et 4ème poches endodermiques pharyngiennes.

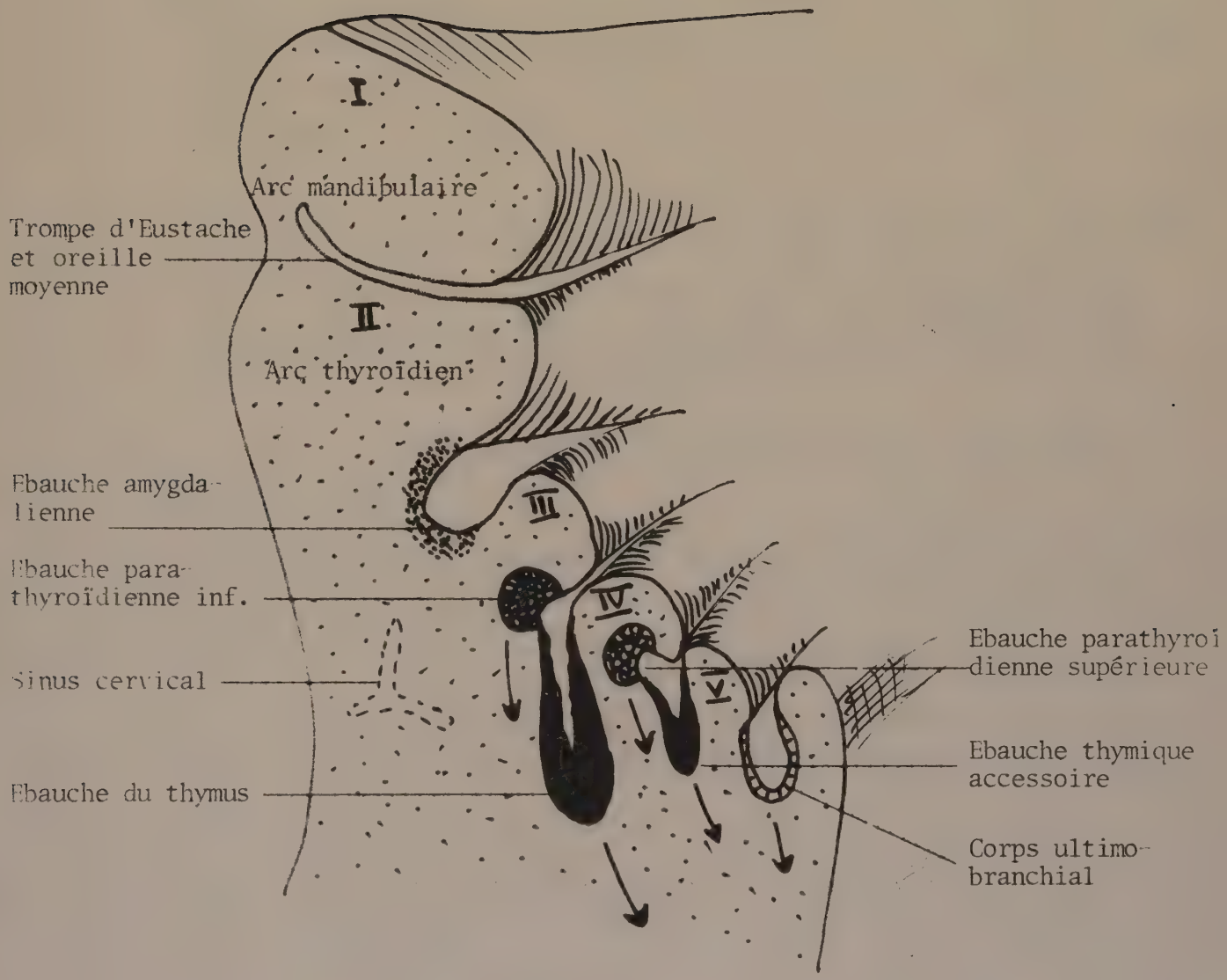
- La 3ème fente brachiale fournit, par sa partie ventrale, l'ébauche du thymus et, par son bord dorsal, la parathyroïde inférieure.

- Dès la huitième semaine de la vie intra-utérine, chez un embryon mesurant alors 8 à 10 millimètres, à partir d'une double ébauche de la 3ème fente brachiale, le thymus subit une migration descendante cervico-thoracique qui se sépare des parathyroïdes pour aboutir, aux environs du quatrième mois de la vie intra-utérine, à une fusion conjonctive sur la ligne médiane, à la base du cou et à la partie antéro-supérieure du thorax.

- La 4ème fente brachiale donne également une ébauche thymique mais petite et, en général, elle se résorbe sans participer à la formation du thymus, par contre elle peut expliquer la fréquence des inclusions thymiques de la glande thyroïde, et peut-être la persistance du tissu thymique au niveau du cou.

2°) Pathologie

- Certaines anomalies de position peuvent ainsi être expliquées soit par blocage de la migration qui provo-



REGION BRANCHIALE

d'après GIROUD et LELIEVRE

que une descente incomplète de l'un ou des deux lobes donnant naissance aux kystes thymiques cervicaux qui peuvent se développer en effet sur une ligne allant du pharynx à la position habituelle du corps thymique et longeant les artères carotides, soit il peut y avoir un amarrage anormalement persistant de l'ébauche qui étire sa substance au fur et à mesure qu'elle s'en éloigne, le thymus se prolonge alors par des cornes cervicales.

- A l'inverse certaines malpositions se font "par excès". Le thymus déborde sa loge médiastinale aux dépens des organes voisins. Ces trajets aberrants expliquent les localisations thoraciques supérieures droites ou gauches, les localisations dans un hémi-thorax.

- La localisation intra-pulmonaire (YEOH -229-, HORANYI -96-).

- Enfin citons une localisation exceptionnelle dans le médiastin postérieur (TERRIBILE -210-, COOPER - 38-) dont une observation dans notre série (observation n°16).

- Notons enfin que l'agénésie complète du thymus associe une absence de parathyroïde (syndrome de D. GEORGE).

HISTOGENESE

Les cellules

- Au cours du troisième mois, les cellules épithéliales initiales s'organisent. Au milieu des cordons épithéliaux s'individualisent de curieuses masses compactes en bulbe d'oignon : les corpuscules de Hassall.

- Après le troisième mois, ce tissu interstitiel prend les caractéristiques de tissu épithélial réticulaire, se laisse pénétrer par des éléments conjonctifs et vasculaires et se colonise de cellules destinées à former les lymphocytes.

- L'origine des lymphocytes du thymus a été longtemps un objet de controverse.

- On a d'abord pensé que les lymphocytes naissaient sur place à partir des cellules de la trame thymique. Il est actuellement admis que l'ébauche thymique épithéliale est pénétrée par des cellules souches mésenchymateuses qui viennent d'ailleurs.

- Elles proviennent initialement de la vésicule vitelline, puis le foie foetal prend le relais lorsque l'hémopoïèse vitelline régresse et c'est finalement la moelle osseuse qui est la source des cellules souches chez l'adulte.

- Chez l'homme, le thymus termine son organogenèse au cours même de la vie foetale et vers 20 semaines de gestation son aspect est celui d'un thymus mature.

HISTOLOGIE

- Chaque lobe thymique est cloisonné par des septums conjonctifs qui servent de support aux vaisseaux et qui délimitent des lobules.

- Ces lobules ne sont pas totalement indépendants les uns des autres, il existe des zones étroites de parenchyme établissant une continuité d'un lobule à l'autre.

- Chaque lobule comprend une partie périphérique : la zone corticale, dense et très colorée, très riche en lymphocytes et une partie centrale : la zone médullaire beaucoup plus claire, moins riche en lymphocytes.

- La constitution des deux zones est fondamentalement la même et comprend deux types principaux de cellules.

I - De grandes cellules claires de type épithélial

- L'origine est endodermique. Ce sont des cellules claires plus ou moins étoilées formant la charpente de l'organe.

- L'étude au microscope électronique montre qu'elles sont réunies entre elles par des desmosomes. Elles présentent dans leur cytoplasme des tomofilaments dont certains viennent s'insérer sur les desmosomes.

- Elles possèdent dans leur cytoplasme des granulations de nature secrétoire, ce qui suggère qu'elles pourraient jouer un rôle très important dans la sécrétion des

facteurs de maturation lymphocytaire du thymus.

- Ces cellules épithéliales sont associées à des cellules réticulaires de type macrophagique d'origine mésenchymateuse.

a) Dans le cortex

Elles sont allongées, envoyant des prolongements cytoplasmiques entre les lymphocytes. Elles sont en proportion plus rares que dans la médullaire.

b) Dans la médullaire

Les cellules épithéliales se regroupent en structures arrondies, appelées corpuscules de Hassal ; ceux-ci sont constitués de cellules empilées et enroulées les unes sur les autres.

Leur taille est variable, leur aspect peut être kystique avec, au centre, une substance éosinophile et des cellules pycnotiques.

La microscopie électronique confirme la nature épithéliale des cellules.

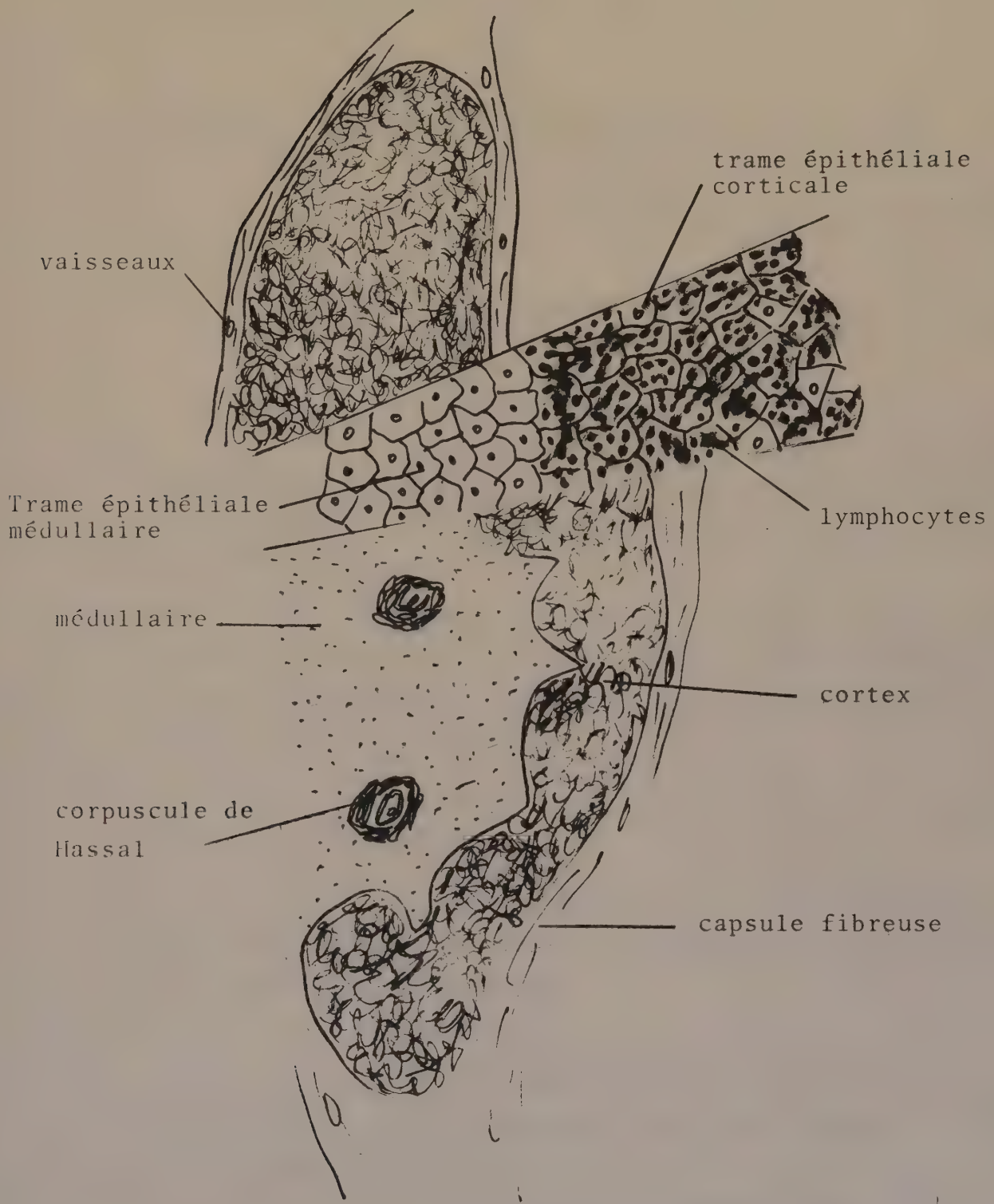
Au centre du corpuscule, on observe une pycnose des noyaux avec une diminution du nombre des organites intracytoplasmiques et une surcharge en kérato-hyaline. A la périphérie, les cellules présentent des microvillosités dirigées vers le centre du corpuscule, parfois si épaisses qu'elles forment une véritable bordure en brosse.

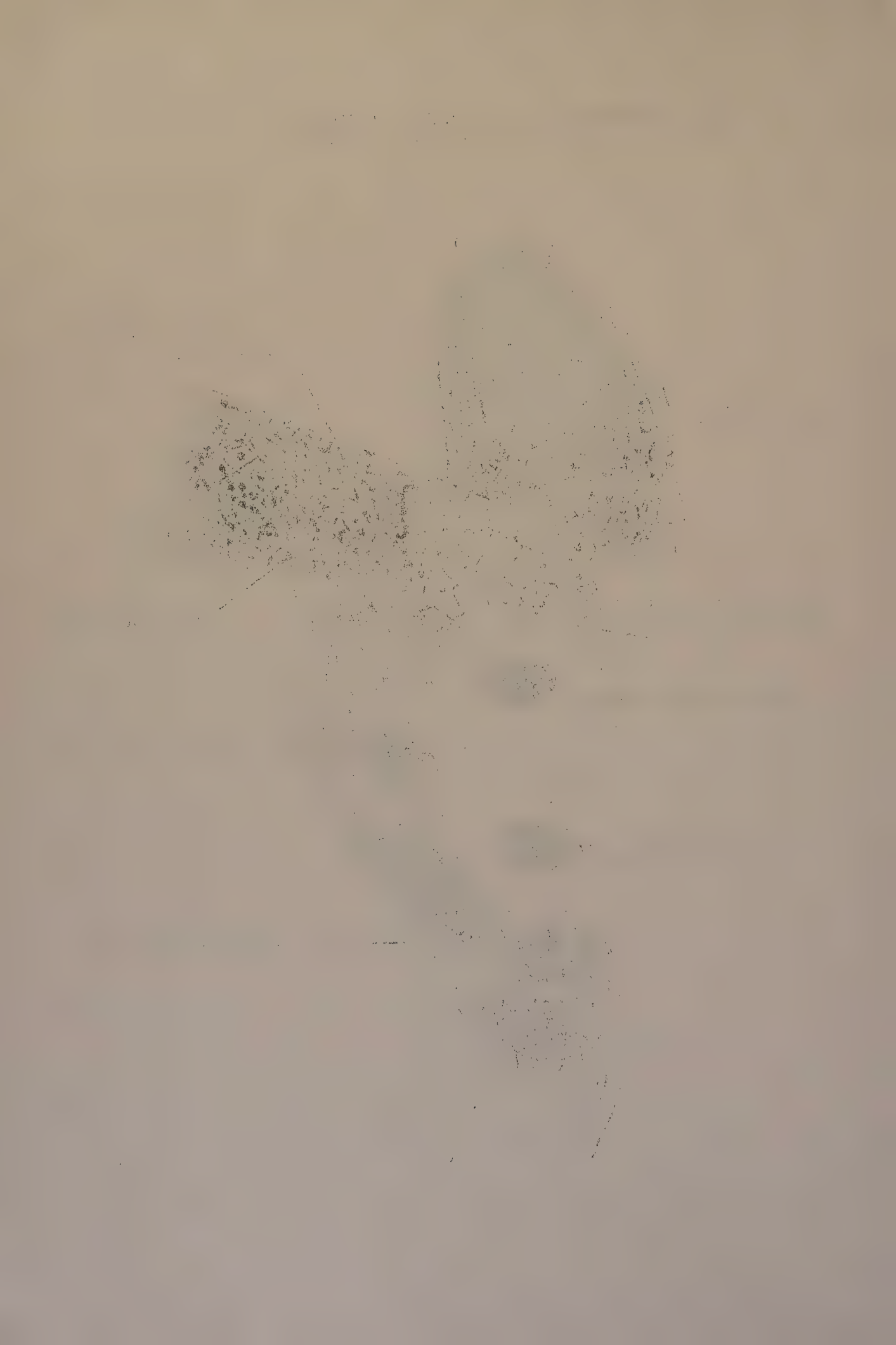
La signification fonctionnelle des corpuscules de Hassal est encore obscure.

BLAU (21)! a démontré que les corpuscules étaient un cimetière à thymocytes, que les lymphocytes corticaux meurent dans les corpuscules de Hassal.

Par ailleurs, la présence de cellules actives avec de nombreuses micro-villosités et le mode de vasculari-

COUPE SCHEMATIQUE D'UN LOBULE THYMIQUE





sation suggèrent que les corpuscules de Hassal sont des organites actifs plutôt que des structures dégénératives. Ils pourraient avoir un rôle dans le transfert, dans la circulation, de substances secrétées par le thymus.

II - De petites cellules à morphologie de lymphocytes

- appelées encore lymphocytes thymiques ou thymocytes.

- En fait les lymphocytes ont des tailles diverses.

a) Dans le cortex

. Ce dernier est essentiellement constitué de lymphocytes. Cette zone est d'ailleurs le lieu de pénétration et de division des cellules souches et les mitoses y sont nombreuses.

. Il est intéressant de noter que les petits lymphocytes de ce cortex superficiel ont déjà acquis les antigènes de membrane spécifiques des cellules T (antigènes thêta et TL chez la souris).

. Le cortex profond est le lieu de stockage des petits lymphocytes.

. On y observe également des images de débris cellulaire car un grand nombre de lymphocytes produits dans le cortex meurent sur place.

b) Dans la médullaire

. Les lymphocytes sont peu nombreux. Ce sont les plus matures du thymus.

. Ils diffèrent des lymphocytes corticaux car ils ne portent pas l'antigène TL. Ils expriment plus les

antigènes H_2 et moins l'antigène thêta. Ils répondent à la phytohémagglutinine et sont capables d'induire une réaction du greffon contre l'hôte.

. Ils sont cortico-résistants, ce qui permet de les obtenir relativement purs après destruction des thymocytes corticaux par l'hydrocortisone.

. Les lymphocytes quittent le thymus en passant entre les cellules de la paroi des veinules de la médullaire. Les artérioles de la corticale sont par contre imperméables.

III - La symbiose lympho-épithéliale

. On peut dire que le lobule thymique est un massif épithélial habité, dissocié par la population thymocytaire, mais séparé du tissu conjonctivo-vasculaire de façon nette par la membrane basale.

. Dans le thymus, les lymphocytes sont au seul contact direct des cellules épithéliales. C'est ce qu'on a pû appeler une symbiose lympho-épithéliale à l'inverse des ganglions et de la rate.

. Le thymus, à la différence des organes lymphoïdes périphériques, ne contient pas, normalement, de follicules lymphoïdes ni de centres germinatifs. Ceux-ci sont uniquement observés au cours d'états pathologiques comme le lupus érythémateux et la myasthénie.

IV - Involution thymique

. Le thymus involue avec l'âge, il diminue de volume, non pas dès les premières années de la vie comme on le croit généralement, mais à partir de 15 ou 20 ans. Jusqu'à

cet âge, le thymus augmente moins de volume que le reste du corps. C'est ce qui explique son apparente diminution de taille au cours de la croissance.

. L'atrophie du thymus porte d'abord sur le cortex, on assiste à une raréfaction des lymphocytes ne laissant plus que des éléments épithéliaux. La médullaire représente alors, à ce stade, la presque totalité du lobule, mais elle va dégénérer à son tour, le parenchyme s'infiltre de tissu adipeux.

. Cependant, le thymus ne disparaît jamais complètement. Même chez le vieillard, on peut retrouver dans ce thymus graisseux des ilôts lymphoïdes semés de corpuscules de Hassal.

A N A T O M I E

Le thymus est une glande à sécrétion interne située à la partie inférieure du cou et dans la cavité thoracique, en avant de la trachée et des gros vaisseaux du médiastin antérieur.

I - ANATOMIE DESCRIPTIVE - PROJECTIONS - RAPPORTS

1°) Evolution

- C'est un organe transitoire mais sa durée est excessivement variable.

- D'une manière générale, le poids et le volume du thymus augmentent graduellement jusqu'à 10-15 ans puis régressent ensuite lentement avec réduction du rapport cortico-médullaire. Chez le sujet âgé, il est surtout représenté par du tissu adipeux.

2°) Poids et dimension

Le poids est variable en fonction de l'âge avec de grandes variations individuelles.

- A la naissance OLIVIER[x] donne un poids moyen de 4 g $\pm$ 2 g, les auteurs admettent cependant un poids de 10 g approximatif à la naissance et comme dimensions 5 cm de long,

[x] (157)

15 mm de large et 1 cm d'épaisseur.

- Il est maintenant admis que ce poids de naissance double pendant le premier lustre, triple pendant le troisième pour diminuer pendant l'adolescence et jusqu'aux dernières années de la vie. A ce moment le thymus retrouve son poids absolu, mais a, bien entendu, un poids relatif bien inférieur.

3°) Couleur et consistance

C'est un organe mou, de coloration blanc-rosée, tirant légèrement vers le gris.

4°) Forme

Il a une forme variable selon l'âge.

- Chez le foetus, c'est un organe au volume important, débordant de chaque côté dans les cavités pleurales.

- L'apparition de la respiration modifie considérablement cet aspect : elle le rétrécit rapidement. Sa forme définitive allongée est ainsi amorcée.

- Le thymus est toujours bilobé, de forme très allongée, formé de deux colonnes verticales plus larges en bas qu'en haut, triangulaires à la coupe. Les deux lobes sont jointifs à un niveau variable, plus souvent au niveau du tiers supérieur. Cependant on peut observer des thymus en X, en U, en V renversé, parfois c'est un thymus conglomeré où les deux lobes sont intimement joints.

5°) La projection antérieure

a) au niveau du cou

. elle est variable, l'organe remontant

plus ou moins haut par rapport à la glande thyroïde.

. l'exploration chirurgicale permet par cette voie l'ablation du thymus.

b) au niveau du thorax

. les limites inférieures

- chez l'adulte sont, le plus souvent, entre le bord supérieur de la 3ème côte et le 4ème espace intercostal, avec des limites extrêmes allant de la 1ère à la 7ème côte.

- chez le foetus, elles ne dépassent jamais le 4ème espace, le coeur constituant un obstacle à la descente du thymus.

. les limites latérales

- chez l'adulte, le thymus ne dépasse jamais les bords latéraux du sternum.

- chez le foetus par contre, le thymus, plus large, dépasse les bords latéraux du sternum, pour se projetter souvent en regard des articulations costo-chondrales.

- chez le nouveau-né, il est limité par l'expansion pulmonaire et varie avec l'inspiration et l'expiration et surtout avec la position debout ou couchée.

6°) Les rapports cervicaux

Le thymus cervical est uniquement formé des cornes

thymiques chez l'adulte.

a) En avant

le thymus répond au feuillet profond de l'aponévrose cervicale moyenne, ce feuillet engaine les muscles sterno-thyroïdien et sterno-cleïdo-hyoïdien, puis l'espace sus-sternal de GRUBER. Le plan de l'aponévrose cervicale superficielle contient les muscles sterno-cleïdo-mastoïdiens et latéralement les veines jugulaires antérieures, plus superficiellement le tissu cellulaire sous-cutané, le muscle peaucier et enfin la peau.

Ainsi la voie d'abord de la thymectomie par voie cervicale est identique à la voie d'abord de la thyroïdectomie.

b) Latéralement

les rapports se font avec : les gros vaisseaux du cou, l'artère carotide commune, la veine jugulaire interne accompagnée de sa chaine lymphatique, la branche descendante du nerf grand hypoglasse, le nerf vague qui donne parfois un rameau thymique et, à gauche la crosse du canal thoracique qui est un rapport dangereux chirurgicalement.

c) En arrière

. les rapports se font à droite avec le plan de l'aponévrose cervicale profonde qui contient le nerf sympathique cervical, l'artère thyroïdienne inférieure et le nerf laryngé inférieur.

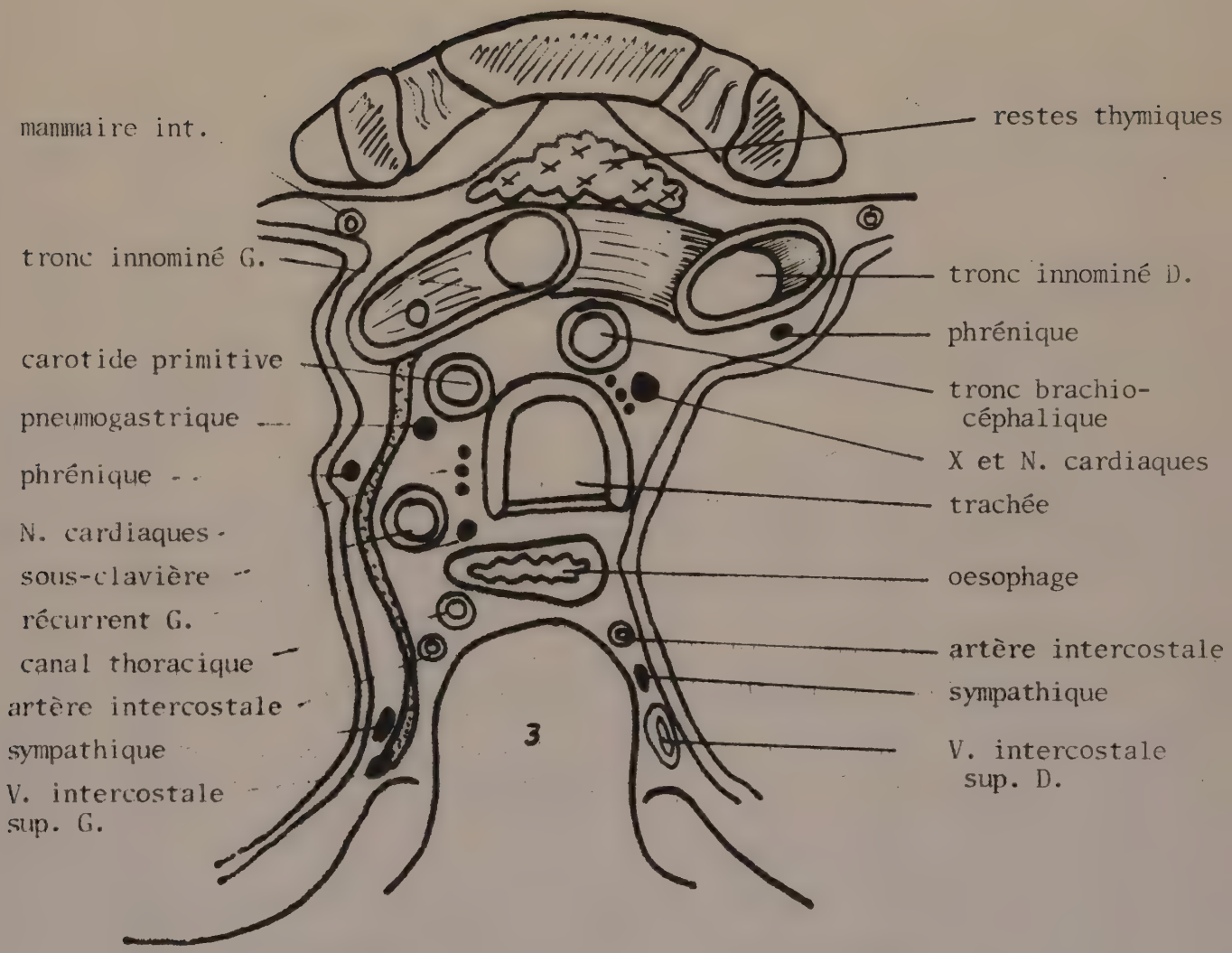
. à gauche, la corne thymique entre parfois en rapport avec l'oesophage, décalé par rapport à la trachée.

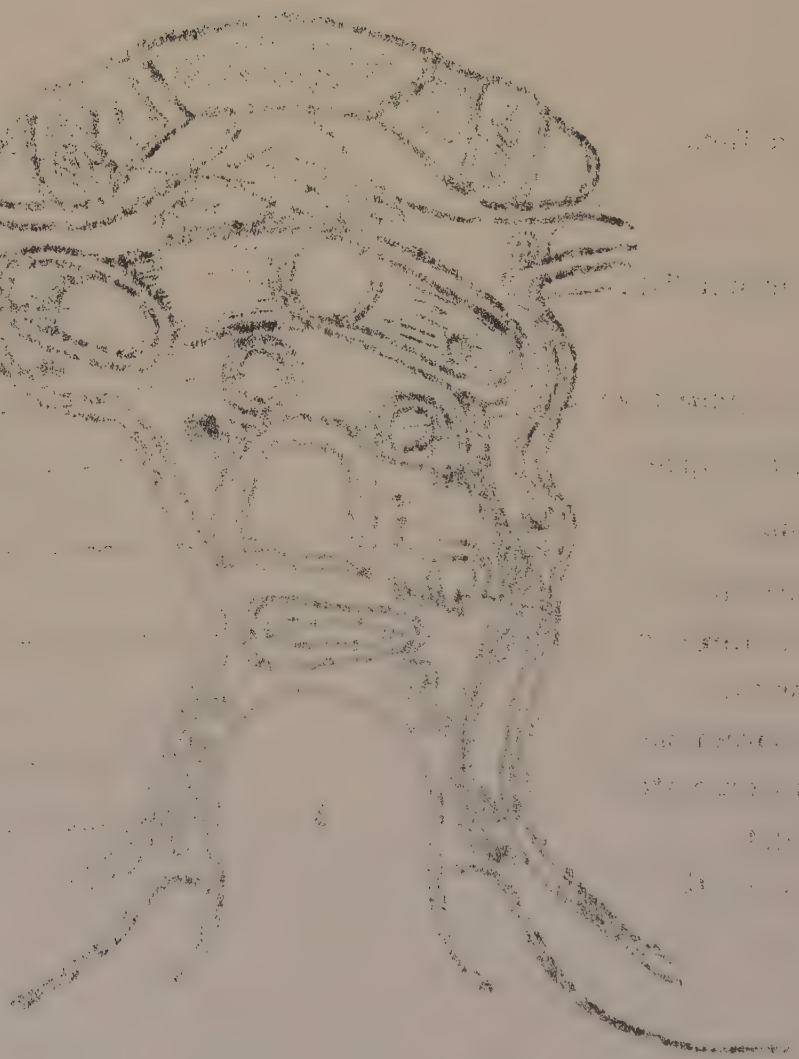
d) En dedans

les cornes thymiques entrent en rapport avec

COUPE HORIZONTALE DU MEDIASTIN

par la 3ème vertèbre dorsale





les faces latérales de la trachée, les veines thyroïdiennes inférieures, parfois la branche thyroïdienne médiane de Neubauer.

Les glandes parathyroïdes inférieures peuvent être un rapport, le plus souvent supérieur ou interne.

e) L'extrémité supérieure

entre en rapport avec la glande thyroïde. Le thymus peut lui être accolé ou bien en être distant de quelques millimètres. Dans ce dernier cas, les parois aponévrotiques de la loge thymique s'unissent, dans l'intervalle compris entre les deux glandes en une lame fibreuse qui forme une sorte de ligament thyro-thymique reliant la gaine du thymus à celle du corps thyroïde.

Le thymus se prolonge en bas, sans transition nette avec la portion thoracique, il est comprimé en avant par les articulations sterno-claviculaires, recouvertes par le muscle sterno-thyroïdien.

Malgré un plan de clivage aisément trouvé, plan permettant d'amorcer le décollement rétro-sternal, il peut être relativement difficile de glisser un doigt pour pénétrer dans le thorax à ce niveau.

7°) les rapports thoraciques

a) En avant

- Ils se font avec la face postérieure du sternum, recouverte du muscle triangulaire du sternum. Les récessus pleuraux costo-médiastinaux recouvrent parfois totalement le thymus et souvent le débordent.

- Les vaisseaux thoraciques internes sont situés en avant et en dehors du thymus.

b) Latéralement

Le thymus entre en contact avec les plèvres médiastinales, généralement distantes des nerfs phréniques chez l'adulte. Chez le foetus et le nouveau-né, le phrénique droit, qui descend sur la face externe du tronc brachio-céphalique droit et de la veine cave supérieure est un peu en retrait de la glande. Le nerf phrénique gauche est accolé au bord latéral du thymus ou à sa face postérieure mais il reste toutefois séparé de la loge thymique par la paroi fibreuse latérale de la loge thymique.

c) En arrière

Cette face est en rapport avec la veine brachio-céphalique gauche et au-dessous, avec le péricarde fibreux qui se prolonge sur l'aorte ascendante et sur l'artère pulmonaire.

A travers le péricarde, la base du thymus se projette sur l'origine du tronc pulmonaire et de l'aorte.

d) En bas

Le thymus repose sur le péricarde, auquel il adhère intimement par l'intermédiaire de sa gaine.

e) En dedans

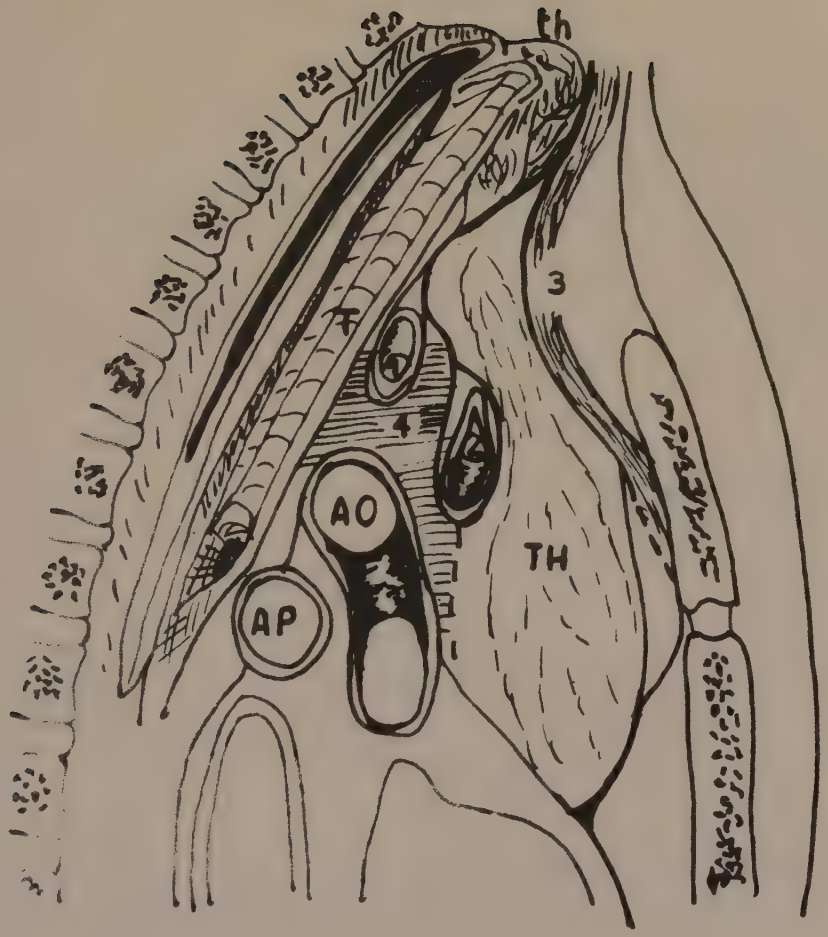
Le lobe thymique affronte son homologue contro-latéral, parfois séparé de lui par les vaisseaux interlobaires. Les deux lobes sont souvent jointifs.

II - LOGE THYMIQUE

Il résulte de ce qui précède que le thymus est contenu dans une loge. Celle-ci est limitée par :

- En avant

Le plan de l'aponévrose cervicale moyenne qui



LA LOGE THYMIQUE

d'après ROUVIERE

AO	Aorte (Aortae)
AP	Artère pulmonaire (Arteria pulmonalis)
T	Trachée (Trachea)
TH	Thymus (Thymus)
th	Glande thyroïde (Glandula thyroïdea)
1	Tronc arteriel brachio-céphalique (Troncus brachio-cephalicus)
2	Veine brachio-céphalique gauche (V. brachio-cephalica sinistra)
3	Muscle sterno-thyroïdien et aponévrose cervicale moyenne (M. sternothyroïdeus) (Lamina pretrachealis)
4	Lame thyro-péricardique de RICHET

recouvre le muscle sterno-thyroïdien et le ligament sterno-péricardique supérieur.

- Latéralement

La loge thymique double les plèvres qui en sont dissociables plus ou moins facilement. On note des expansions fibreuses qui unissent les troncs brachio-céphaliques veineux et les vaisseaux mammaires à la clavicule, au premier cartilage costal et au sternum.

- En arrière

l'aponévrose thyro-péricardique et le péricarde.

- En bas

le péricarde.

- En haut

cette loge se poursuit au niveau du cou avec pour limite la glande thyroïde.

III - GAINE PROPRE

Au sein de cette loge, le thymus est compris dans une gaine propre, correspondant au conjonctif refoulé par la glande lors de sa migration thoracique.

Un décollement très facile du thymus est ainsi permis à l'intérieur de sa loge, sauf en haut au niveau de l'attache du ligament thyro-thymique où la loge semble prolonger vers le bas la gaine propre de la glande thyroïde. L'ensemble serait donc représenté par un sablier. L'évasement supérieur contiendrait la glande thyroïde ; l'évasement inférieur le thymus, contenant également les glandes parathyroïdes inférieures.

IV - CAPSULE THYMIQUE PROPRE

Enfin, chaque lobe thymique est entouré d'une capsule thymique propre, capsule celluleuse interne de SAPPEY. C'est elle qui envoie des prolongements séparant les lobules thymiques.

V - VAISSEAUX ET NERFS DU THYMUS

1°) Les artères

. Il est classique de décrire 5 pédicules plus ou moins constants.

. Les artères thymiques supérieures proviennent de l'artère thyroïdienne inférieure et ont une fréquence qui varie de 10 à 50%.

. Les artères thymiques inférieures naissent des artères thoraciques internes, toujours présentes dans plus de 50% des cas.

. L'artère thymique moyenne varie de 4 à 58%. Elle provient du tronc artériel brachio-céphalique ou de la crosse aortique ou de l'artère carotique primitive droite.

. Cependant, il est important de noter que malgré la diversité d'apport de sang artériel, il y a dans 63% des cas un seul pédicule principal (GABELLE (65). Les micro-anastomoses intra-lobulaires prêtent à penser que cette seule artère peut vasculariser tout le thymus.

. Les nombreuses origines des artères thymiques expliquent que l'exploration radiologique par artériographie thymique nécessite de multiples manoeuvres et rend

cet examen difficilement réalisable.

2°) Les veines

on décrit :

. Les veines thymiques principales

Elles naissent au niveau de la face postérieure de l'organe, drainent tout ou en partie les deux lobes thymiques, convergent en une ou plusieurs branches et vont à la veine brachio-céphalique gauche.

. Les veines thymiques accessoires

Supérieures, elles drainent le sang vers les veines thyroïdiennes inférieures.

Latérales, elles drainent soit dans la veine thoracique interne droite ou gauche, soit dans la veine phrénique supérieure, soit dans la veine inter-costale supérieure gauche.

. Il existe donc une richesse du réseau anastomotique veineux avec souvent un réseau de drainage principal unique allant à la veine brachio-céphalique gauche. Les possibilités d'étude radiologique du thymus par cette voie sont ainsi explicables.

La phlébographie thymique est un examen simple, facilement réalisable, plus anodin que le pneumo-médiastin, surtout réalisé chez des sujets myasthéniques.

3°) Le drainage lymphatique

On distingue :

. Les canaux supérieurs, naissant de chaque lobule du thymus, s'éloignant vers le haut et se jetant dans les chaines médiastinales antérieure droite, gauche et transverse.

. Des canaux antérieurs

nombreux, se développant entre le thymus et la face postérieure du sternum, se drainant dans la chaine lymphatique thoracique interne.

. Des canaux postérieurs

au nombre de quatre ou six pour chaque lobe, ils se jettent dans les noeuds lymphatiques rétro-thymiques pré-péricardiques.

. Enfin quelques auteurs (LOWENHAUPT -128-, WICK -225-, NICKELS -154-), rapportent des observations de thymome ayant présenté des métastases ganglionnaires abdominales rétro-péritonéales. Il semble donc que toutes les possibilités de drainage lymphatique n'aient pas été décrites par les anatomistes et que ce drainage sous-diaphragmatique pourrait très bien se faire par des relais au niveau des chaines lymphatiques du médiastin axial. Ceci expliquerait la diffusion lymphatique sous-diaphragmatique de certaines tumeurs du thymus (observation n°28 de notre série).

4°) Innervation

Le thymus reçoit une innervation mixte sympathique (à partir des ganglions cervicaux) et para-sympathiques (nerf vague), les deux types de fibres rejoignent la glande par un tronc commun.

THYMUS ET IMMUNITE

Si les descriptions anatomiques ont commencé 300 ans avant Jésus Christ, si les fonctions les plus variées et les plus imaginaires ont été attribuées au thymus pendant des siècles, si en 1955 KEYNES (103) écrit : "on ne sait pratiquement rien sur la physiologie du thymus", il faudra attendre 1961 pour que MILLER (144) publie l'effet de la thymectomie sur le sourriceau nouveau-né.

Ici débute l'histoire moderne du thymus, organe essentiel de l'immunité.

I - EXPERIENCES DE THYMECTOMIE

1°) Historique

Les premières thymectomies seront réalisées

- par RESTELLE [x] en 1845. Celui-ci note une modification de la quantité du "suc thymique".

- par BERTHOLD [x] en 1849.

- par FRIEDLEBEN [x] en 1857 qui note une anémie et une augmentation du nombre des glogules blancs.

- par GOODALL [x] en 1904, WIESEL [x] en 1911, PAPPENHEIMER [x] en 1914. Pour tous ces auteurs, la mortalité élevée des sujets thymectomisés est attribuée à l'insuffisance d'asepsie de leurs interventions.

[x] Cités par GIROD (75)

- Les premières interprétations du rôle du thymus dans l'établissement de la fonction immunologique découlent surtout des travaux de MILLER (1961 à 1963) (144) tout de suite après la découverte par GLICK (1960) (78) du rôle de la bourse de Fabricius dans le développement de l'immunité humorale chez le poulet.

- Enfin la fonction immunologique primordiale du thymus fut mise en évidence grâce à l'étude de différentes souches de souris (MILLER 1962) (144) puis du rat (JANKOVIC 1962) (98).

2°) Les effets de la thymectomie

Ils sont différents si celle-ci est pratiquée chez le nouveau-né ou chez l'adulte.

a) Thymectomie néo-natale

Elle provoque des troubles majeurs de l'immunité.

- Les réactions immunitaires spécifiques à médiation cellulaire sont pratiquement supprimées.

. l'hypersensibilité de type retardé est franchement atténuée (test à la tuberculine).

. le rejet de greffes allogéniques ne se produit pas.

- La production d'anticorps, en réponse primaire, vis à vis de certains antigènes (dits thymo-dépendants) est déprimée.

- Sur le plan clinique

Il se développe un syndrome particulier,

nommé "Wasting disease" qui donne à l'animal un aspect caractéristique, rabougri, maigre, bossu, ébouriffé. On constate des troubles de la peau, des phanères et une diarrhée profuse. L'évolution est rapidement mortelle par susceptibilité accrue aux infections.

- Sur le plan biologique

. une lymphopénie avec absence pratiquement totale des lymphocytes T se déclare.

. par contre, il est possible d'identifier des précurseurs de lymphocytes T, ou prothymocytes.

. des stigmates d'auto-immunisation (anticorps anti-nucléaires, test de Coombs positifs) sont parfois constatés.

- Sur le plan de l'anatomo-pathologie.

On constate une hypoplasie du tissu lymphoïde, avec raréfaction lymphocytaire dans le cortex profond des ganglions lymphatiques et au niveau des régions péri-artériolaires de la rate.

Par contre les centres germinatifs ganglionnaires sont normalement peuplés de lymphocytes B et de plasmocytes.

b) La thymectomie chez l'adulte

- Elle ne provoque pas de perturbations cliniques et immunologiques évidentes, c'est d'ailleurs ceci qui a fait longtemps considérer le thymus comme un organe de peu d'importance pour l'économie, voire inutile.

- Cependant, un certain degré de déficit immunitaire peut, là aussi, être mis en évidence

. lymphopénie d'abord discrète, puis

un peu plus significative.

. Diminution du pourcentage de lymphocytes T, porteurs de l'antigène theta (BACH J.F. -8-) capable d'induire une réaction du greffon contre l'hôte.

. Diminution de certaines fonctions des lymphocytes T (diminution de la défense vis-à-vis de certaines tumeurs, dépression de la réponse proliférative des lymphocytes à une stimulation par la phytohémagglotonine).

. Très schématiquement, l'effet précoce de la thymectomie à l'âge adulte peut être considéré comme la conséquence de la réduction des lymphocytes T à courte durée de vie et des lymphocytes T dans les stades précoces de différenciation, sans modification majeure des populations de lymphocytes T à vie longue.

. Le nombre de ces derniers ne diminue significativement que longtemps après la thymectomie.

II - GREFFE DE THYMUS

- L'implantation d'un fragment de thymus dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans quelque autre site permettant sa revascularisation, corrige les principales anomalies immunologiques de l'animal thymectomisé à la naissance ou de la souris nude , à condition que cette implantation ne soit pas effectuée à un stade trop évolué (BACH J.F. -7-), (YUNIS E.J. -232).

- Le thymus greffé ne contient ses propres thymocytes que pendant quelques semaines, et, en moins d'un mois, les cellules lymphoïdes qui le peuplent sont toutes issues des cellules souches du receveur.

III - INJECTIONS DE FACTEURS THYMIQUES

- Elles permettent de découvrir l'intervention d'une hormone thymique.

- Deux types d'expériences furent réalisés, dans le but de restaurer la compétence immunitaire des souris thymectomisées à la naissance par voie strictement humorale.

. OSOBA et MILLER (159) greffèrent à des souris thymectomisées un thymus placé dans une chambre millipore de 0,22 μ qui laissait passer les substances solubles mais imperméable aux cellules.

. TRAININ (216) , GOLDSTEIN A.L. (80) injectèrent à ces mêmes souris, des extraits thymiques a-cellulaires, prélevés chez le veau.

- Un grand nombre de résultats expérimentaux concordants a emporté la conviction de tous les auteurs. Ces résultats permettent de retenir comme actuellement démontrée l'existence de facteurs thymiques.

IV - ORIGINE DES THYMOCYTES

1°) Généralités

- Grâce aux méthodes de marquage chromosomique, combinées à des techniques isotopiques et autoradiographiques, il a pû être établi que les cellules souches de thymocytes prenaient naissance dans les ilôts sanguins de la vésicule ombilicale puis du foie foetal et enfin de la moelle osseuse.

2°) Prolifération et différenciation intra-thymique

- Les cellules précurseurs des thymocytes arrivent dans la partie corticale de l'organe.

- Une intense prolifération cellulaire commence, phénomène dont la régulation est intrathymique, indépendante de la stimulation antigénique et qui échappe apparemment aux contrôles inhibiteurs par feed-back d'origine périphérique.

- Les cellules migrent ensuite, du cortex vers la médullaire du thymus, où certaines cellules meurent sur place tandis que d'autres, après différenciation, quittent l'organe par les vaisseaux sanguins.

- Les processus de différenciation semblent se faire sous l'influence "d'inducteurs" produits par les cellules réticulo-épithéliales.

- Les cellules, au cours de cette différenciation, acquièrent progressivement certains marqueurs antigéniques de surface (antigène TL, Lyt, MSLA et Thy-1 chez la souris, antigène HTLA chez l'homme) permettant de décrire de multiples sous-populations de lymphocytes T : cellules T cytotoxiques, cellules T productrices de lymphodines, cellules T réactives en culture allogénique, cellules T suppressives, cellules T amplificatrices, pour ne citer que les populations les mieux individualisées.

3°) Migration hors du thymus

- Les thymocytes ont une intense activité mitotique. Seulement 5p100 passent dans le sang circulant et s'acheminent vers les organes lymphoïdes périphériques (zone péricorticale des ganglions, dans les manchons péri-artério-

laires de la rate, un petit nombre de cellules gagnerait la moelle osseuse).

- Ces lymphocytes poursuivent leur maturation sous l'influence de facteurs thymiques tels que le facteur thymique sérique, isolé par BACH J.F. (7).

- Cette migration hors du thymus qui commence après la naissance chez la souris, relativement plus tôt chez l'homme, se prolonge pendant une grande partie de la vie.

- Une partie de ces lymphocytes T a une courte durée de vie.

- L'autre partie est représentée par des lymphocytes T à vie longue (6 mois environ chez la souris, 20 à 30 ans chez l'homme). Ainsi s'explique le peu d'anomalies observées dans la thymectomie à l'âge adulte.

- En fait, on peut observer chez les thymectomisés adultes ou chez le sujet de plus de 60 ans un déficit de certaines fonctions des cellules T (diminution de la défense vis-à-vis des tumeurs, dépression de la réponse des lymphocytes à la phytohémagglutinine, manifestations auto-immunes) sans diminution néanmoins de la capacité de rejeter les greffes de peau, fonction nécessitant sans doute moins de lymphocytes T que la défense vis-à-vis des tumeurs.

V - FACTEURS THYMIQUES

1°) Les théories

Deux théories ont été avancées pour expliquer le mécanisme d'action du thymus sur la lymphopoièse et la diffé-

renciation cellulaire : la théorie cellulaire et la théorie humorale. Ces deux interprétations ne s'excluent d'ailleurs nullement l'une l'autre mais sont par contre, complémentaires : les cellules épithéliales thymiques constituent une source de stimulation lymphopoiétique qui s'exerce dans le voisinage du thymocyte d'où la très forte activité mitotique de ce dernier. Ces thymocytes vont, du thymus, coloniser les sites périphériques où ils continuent de recevoir les stimuli thymiques par l'intermédiaire d'une hormone.

2°) La théorie humorale

- Elle est basée sur les expériences d'injection de facteurs thymiques. Elle a permis de découvrir plusieurs facteurs thymiques : les thymosines d'Allan GOLDSTEIN (80), les thymopoiétines I et II de Gidéon GOLDSTEIN (81), le facteur humoral de Nathan TRAININ (217), enfin le facteur sérique de J.F. BACH (7).

- Ce dernier est secrété par l'épithélium thymique et fait apparaître l'antigène theta sur les cellules de moelle osseuse formant les rosettes. C'est un polypeptide d'un poids moléculaire voisin de 1200 qui a été retrouvé dans le sérum humain et il a été montré que, comme chez la souris, son niveau dépendait étroitement de l'âge et qu'il disparaissait après thymectomie pour réapparaître après greffe des seules cellules épithéliales thymiques.

- Il est maintenant démontré que l'hormone thymique est capable d'induire les divers marqueurs antigéniques et de multiples fonctions des cellules T.

- Des résultats divers et parfois opposés peuvent être observés. En effet, les lymphocytes T "suppresseurs" peuvent être stimulés, d'où des hypogammaglobulinémies qui peuvent être liées également à un déficit de stimulation des cellules T "amplificatrices".

VI - EN CONCLUSION

- Le rôle du thymus et des lymphocytes T est déterminant dans le rejet des tumeurs et des allogreffes d'organes, de tissus ou de cellules. Les lymphocytes T sont responsables de la réaction des greffons contre l'hôte chez le sujet allogénique, ils interviennent aussi de façon essentielle dans les réactions d'hypersensibilité retardée et dans la résistance cellulaire acquise aux germes à parasitisme intracellulaire facultatif (virus, levures, certaines bactéries et parasites).

- Plus récemment, une autre propriété essentielle des lymphocytes T a été découverte : celle d'assurer une stimulation ou une inhibition de la production d'anticorps, lorsque l'action a lieu en particulier sur les lymphocytes B.

VII - AUTRES FONCTIONS DU THYMUS

1°) Nombreuses fonctions

- La multiplication des travaux d'ordre immunologique, l'abondante littérature ont imposé dans les esprits l'image d'un organe lymphoïde et voué à la défense immunitaire.

- L'activité hormonale du thymus échappait à l'attention.

- Même dans sa fonction de différenciation du lymphocyte T, le thymus agit en tant que glande endocrine.

- De nombreux autres fonctions endocrines de la

glande ont été mises en évidence, notamment sur la fonction trophique (mise en évidence de la "promine" stimulant la croissance tissulaire) sur les muscles (relation avec la myasthénie), sur l'érithopoéise (facteur bloquant l'érythropoïetine) sur l'état juvénile (substance inhibitrice de la gametogénèse). On relève également une substance à effet insulinique dans le thymus.

- D'autres auteurs lui reconnaissent une élaboration de la calcitonine.

- Nous insisterons sur deux relations importantes, la première avec les cancers, la seconde avec l'auto-immunité.

2°) Les relations avec le cancer

- Celles-ci sont extrêmement complexes. L'effet carcinogène est généralement favorisé par la thymectomie qui diminue les réactions de l'immunité cellulaire et donc la capacité de rejeter les cellules anormales.

- Les souris thymectomisées à la naissance (et de même dans certains cas à l'âge adulte) voient se développer avec une fréquence anormale et avec une rapidité inhabituelle des tumeurs chimio-induites ou surtout viro-induites comme certaines tumeurs mammaires et des leucémies.

- Enfin, il faut rappeler que la fréquence de nombreuses tumeurs augmente avec l'âge, parallèlement à la chute du taux sérique d'hormone thymique.

- GOLDSTEIN (80) est le premier à avoir apporté la démonstration de l'activité biologique des extraits thymiques sur des sujets humains cancéreux.

- Deux essais randomisés ont été réalisés dans le cancer du poumon à petites cellules et les cancers oro-pharyngés avec des résultats hautement significatifs (COHEN -36-).

3°) Les relations avec l'auto-immunité

- Chez la souris NZB, qui développe une maladie auto-immune spontanée, en tous points semblable au lupus humain, on note de façon très précoce des anomalies des cellules T, bien avant la survenue des manifestations auto-immunes. On note également une secrétion de facteurs thymiques qui s'épuise rapidement, une atrophie de l'épithélium thymique. Toutes les fonctions des cellules T déclinent prématurément.

- L'hypothèse a été émise que le déficit thymique des souris NZB pourrait être lié à la perte d'une fonction de contrôle négatif des cellules T sur les cellules B. Les cellules B produiraient alors spontanément des auto-anticorps de même qu'elles produisent des quantités exagérées d'anticorps après une stimulation antigénique, il y a perte de la fonction suppressive des cellules T.

- Il existerait une tolérance élective des cellules T pour les auto-antigènes.

- L'auto-immunité résulterait de la rupture de la tolérance, ou plus précisément d'une substitution aux cellules T tolérantes d'autres cellules T non spécifiques de l'auto-antigène initial.

4°) En conclusion

BACH J.F. (8) note l'intérêt qu'il y aurait à corriger le déficit thymique discret vraisemblablement présent chez les sujets atteints de certaines affections auto-immunes ou néoplasiques.

Ce traitement peut faire appel soit à une stimulation des cellules T déjà existantes : c'est le principe de l'action de certains adjuvants utilisés dans l'immunothérapie des cancers. Soit il s'agit de recruter de nouvelles cellules T à partir de cellules T peu différenciées par des injections d'hormone thymique purifiée ou mieux d'hormone thymique synthétique lorsque celle-ci sera disponible.

OBSERVATIONS

Observation N°1 : Mme MA... J., 71 ans 67 F 248

Est adressée en juin 1967 par le service de Médecine I, (Professeur CORTET) en vue d'une thymectomie pour myasthénie gravissime évoluant depuis 12 ans, non améliorée par une énervation sino - carotidienne bilatérale traitée par 20 comprimés de Prostigmine par jour et apparition récente d'une érythroblastopénie nécessitant de nombreuses transfusions.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- les troubles débutent en 1954 par une ptose palpébrale gauche, très vite bilatérale. Rapidement l'atteinte gagne les muscles de la face, du pharynx, des membres inférieurs puis les membres supérieurs ainsi que les muscles spinaux.

- En moins d'un an, la patiente est devenue impotente, elle reçoit 6 comprimés de Prostigmine par jour ce qui lui permet de manger seule.

- En juillet 1956 surviennent des crises de dyspnée nocturnes suffocantes malgré 20 comprimés de Prostigmine, une énervation sino-carotidienne bilatérale est pratiquée en juillet avec un heureux effet sthénique et réduction de la Prostigmine à 6 comprimés.

- L'état de la patiente reste stationnaire pendant une dizaine d'années.

- En décembre 1966, l'asthénie générale est à son acmé et s'installe une pâleur intense.

- Le bilan biologique révèle une anémie sévère ; Globules rouges : 2,4 millions ; Globules blancs : 3000 ; hémoglobine : 7,2 g ; hématocrite : 26 % ; réticulocytes : 300 par mm3 ; que des transfusions répétées, plus de 20 en six mois ne parviendront pas à juguler.

- Le médullogramme montre une moelle peu abondante avec une hypoplasie de la lignée érythrocytaire.

- Le bilan immunologique est normal, les anticorps anti-muscles striés, anti-thyroïde et anti-nucléaires sont négatifs.

- Les radiographies et les tomographies de profil du médiastin révèlent la présence d'une opacité rétro-sternale haute ne semblant pas déborder dans un des hémi-thorax.

- Devant l'apparition de l'érythroblastopénie nécessitant de nombreuses transfusions, la présence d'une tumeur du thymus et malgré l'âge (71 ans) et l'état cachectique et grabataire (20 comprimés de Prostigmine) une intervention est proposée.

INTERVENTION : 1e 9 JUIN 1967, Professeur VIARD

Sternotomie médiane, faisant découvrir une tumeur grosse comme un citron qui déborde très nettement dans l'hémithorax gauche.

.../...

Cette tumeur est enlevée sans aucune difficulté en même temps que le tissu cellulo-graisseux de la totalité du médiastin antérieur. Fermeture sur trois drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° G 2715

La pièce opératoire pèse 135 grammes et le thymome 40 grammes, son architecture est assez organoide et parait bien limitée par une capsule fibrohyaline.

L'aspect histologique est celui d'un thymome à cellules fusiformes, il est constitué par des cellules allongées d'allure fibroblastique, munies d'un cytoplasme oxyphille et groupées en faisceaux plus ou moins intriqués entre lesquels existent des thymocytes lymphocytoides. L'ensemble est entouré d'une épaisse capsule fibreuse.

SUITES OPERATOIRES

Elles ont été troublées pendant les 24 premières heures par l'existence de troubles du rythme cardiaque et dominées par deux problèmes

1°) La ventilation pulmonaire, l'extubation n'interviendra que le 10ème jour post opératoire.

2°) Le traitement anticholinestéranique, à partir du 15ème jour, un état d'équilibre est obtenu avec 3/4 de comprimé de Prostigmine toutes les 4 heures.

Par ailleurs le problème de l'anémie reste entier, la moelle montre toujours une érythroblastopénie et les réticulocytes sont restés et restent bas (500 par mm3)

Une corticothérapie orale par 6 comprimés de SOLUPRES est entreprise.

SUITES LOINTAINES

- Deux mois après la thymectomie, la patiente prend 10 comprimés de Prostigmine par jour et a retrouvé une force musculaire suffisante pour s'asseoir seule dans le lit.

- En novembre 1967, la numération sanguine reste inchangée malgré la corticothérapie des épisodes infectieux pulmonaires, l'apparition d'un nodule thyroidien droit et d'une hépatite d'innoculation consécutive aux polytransfusions assombrissent le pronostic. Les anticorps anti-nucléaires sont positifs à 1/100.

- Le décès survient le 6 décembre 1967 soit 6 mois après l'intervention, l'autopsie révèlera une atrophie musculaire généralisée, une hépatite et une bronchopneumonie bilatérale.

Observation N° 2 : Mr BA... W.,49 ans, 69 H 569

Adressé en septembre 1969 par le Docteur COMBET pour tumeur du médiastin antérieur et moyen découverte lors d'une radioscopie systématique (Médecine du travail). Le bilan clinique est normal.

- Radiographie pulmonaire, opacité régulière, homogène du médiastin antérieur et moyen, para-hilaire gauche.

INTERVENTION : le 8 SEPTEMBRE 1969, Professeur VIARD

Exérèse par thoracotomie

Thoracotomie antéro-latérale gauche avec section entre 2 ligatures de la mammaire interne, dans le 3ème espace intercostal. La plèvre est libre, le poumon parfait, la tumeur est grosse comme un citron. Elle est développée sous la plèvre médiastine, et a refoulé le phrénique que l'on voit cravatant la tumeur en son milieu. On incise la plèvre médiastine en avant du phrénique et l'on extirpe sans aucune difficulté par clivage facile cette tumeur sous pleurale du médiastin antérieur.

Elle présente un pédicule vasculaire supérieur ainsi qu'un petit prolongement qui semble bien en faire une tumeur d'origine thymique. Mise en place de quelques clips sur le prolongement et sur le pédicule dans le but de laisser des repères pour guider une éventuelle radiothérapie complémentaire. Fermeture sur 2 drains

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° L 1339

Pièce opératoire 220 g, bien encapsulée

Il s'agit d'un THYMOME LYMPHOCYTAIRE à prédominance lymphocytaire et thymocytaire, dit encore thymocytome pur.

SUITES OPERATOIRES

Simples sur le plan thoracique mais présente une paralysie du plexus brachial de type inférieur avec paralysie radiale gauche se compliquant d'une péri-arthrite scapulo-humérale gauche par rééducation insuffisante de l'épaule.

SUITES LOINTAINES

- Novembre 1970

Après rééducation intensive, il récupère une épaule normale.

Le Professeur G.C. LECLERC pratique une transplantation de son cubital antérieur sur les extenseurs des doigts et du fléchisseur superficiel de l'index sur les adducteurs du pouce avec un bon résultat.

- Juin 1971 - Novembre 1978 - Juin 1981

Excellent état.

Observation N° 3 : Mme RO... GA... M., 31 ans, 69 F 417

Adressée en octobre 1969 par le Service de Médecine II (Professeur PUTELAT) pour volumineuse tumeur du médiastin antérieur et supéro-moyenne.

Elle consulte car depuis un an elle présente un prurit rebelle,isolé, Son médecin traitant notant un nodule thyroidien droit l'adresse dans le service du Professeur PUTELAT.

- La radiographie pulmonaire de face révèle une volumineuse tumeur du médiastin supérieur et moyen débordant dans la région hilaire gauche, à bord externe, arrondi et régulier, bien limitée, de profil, elle se situe dans le médiastin antérieur.

- Un lipiodol sera normal de même que la bronchoscopie

- Le bilan thyroidien révèle un discret retentissement périphérique (tremblement, moiteur des mains) le cholestérol, le métabolisme de base et le PB1 sont normaux.

. La cartographie thyroidienne montre une zone hypofixiante à la partie inférieure du lobe droit.

. La cartographie pulmonaire ne révèlera aucune fixation sur l'image médiastinale.

. La numération formule est normale et la VS à 6,16.

- On décide une intervention en évoquant une tumeur d'origine ganglionnaire ou une tumeur thymique.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 22 octobre 1969.

Exérèse par thoracotomie transpleurale gauche. Thoracotomie antéro-latérale dans le 3ème espace gauche. La plèvre est libre. La tumeur est du volume d'une orange, développée dans le médiastin antérieur. Elle adhère fortement au péricarde, à la partie supérieure du thorax gauche et s'infiltre derrière le sternum vers la plèvre droite.

Exérèse de bas en haut, clivage facile avec le péricarde, par contre : ouverture de la plèvre droite et grandes difficultés de dissection au niveau de l'adhérence intime de la tumeur avec le dôme pleural, à ce niveau seront blessés ; successivement la mammaire interne qui est facilement rattrapée et le tronc veineux brachio-céphalique qui présente une brèche longitudinale que l'on aura toutes les peines à suturer par un surjet au monofil 3/0.

Le phrénique gauche est envahi par la tumeur et sera sacrifié.

Finalement l'éxérèse sera très satisfaisante, macroscopiquement cette tumeur pluri-lobée évoque plus une tumeur d'origine ganglionnaire qu'une tumeur thymique.

Fermeture sur deux drains.

.../...

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° L 1862

- Pièce opératoire de 560 gr.

Tumeur polylobée, à surface irrégulière et brunâtre, est formée d'un tissu induré, fasciculé, uniformément blanchâtre.

- L'examen microscopique fait découvrir un thymome pseudo-hodgkinien encore dénommé thymome lympho-épithélial à cellules géantes. Une telle tumeur qui fait preuve d'un grand polymorphisme apparait constituée par des éléments variés : des cellules lymphocytoides à noyau hyperchromatique, à épithéliales d'allure réticulaires et d'innombrables cellules géantes, franchement eosinophiles et plurinuclées rappelant les cellules de Sternberg

SUITES OPERATOIRES

- Elles seront simples

- Les radiographies pulmonaires notent la surélévation de la coupole diaphragmatique gauche.

- Une lymphographie est normale de même que le bilan hématologique.

SUITES LOINTAINES :

- Une nouvelle cartographie est réalisée et découvre un nodule du lobe inférieur gauche.

- Une intervention sur le corps thyroide est donc décidée et sera réalisée le 2/12/69 (Pr VIARD) qui pratique une thyroidectomie totale bilatérale par cervicotomie transversale. Les deux lobes sont intéressés par la présence d'une tumeur occupant les deux pôles inférieurs. Cette thyroidectomie totale bilatérale est dictée par les constatations anatomo-pathologiques communiquées en extemporané par le Pr MICHIELS qui fait le diagnostic de carcinome anaplasique (N° L 2422).

A noter que le récurrent droit a été disséqué de bout en bout mais que le récurrent gauche très adhérent à la tumeur a été sacrifié

L'examen anatomo-pathologique (N° L 2422) révèle que les deux lobes thyroidiens sont envahis par le thymome pseudo-hodgkinien.

- Les suites opératoires sont compliquées par des manifestations tétaniformes traitées par la Calcamine. La patiente est mise sous THYROXINE.

- La radiothérapie est commencée en décembre et se termine en février 70, les doses seront de 55 Gy sur le médiastin et de 55 Gy sur les deux aires cervicales.

.../...

- En aout 71 réapparition du prurit et présence d'une grosse adénopathie axillaire gauche. La lymphographie est normale, la numération formule montre une polynucléose importante et une lymphopénie.

- Une splénectomie et des prélèvements de ganglions seront proposés pour une classification.

- 21/11/71 : Splénectomie (Dr GIRARDIER) prélèvement de ganglions et biopsies de foie.

L'examen anatomo-pathologique (N° Q 3256) révèle qu'il s'agit d'une rate hodgkinienne, le foie et les ganglions sont indemnes.

Les suites opératoires sont simples. Il s'agit donc d'une maladie de Hodgkin à localisation thymique.

- 9/12/71 : Apparition d'un épanchement pleural. Une chimiothérapie est commencée (NATULAN 3 cp par jour, CARYOLYSINE 10 mg, ONCOVIN 2 mg + SOLUPRED) mais depuis l'institution de la chimiothérapie l'état général s'aggrave, chute brutale des globules blancs (1500).

La chimiothérapie est arrêtée le 15/12/71.

- 17/12/71 La patiente présente une température à 40° il existe des ulcérations cutanées diffuses et l'on évoque une varicelle maligne.

- 18/12/71 DECES - S'agit-il d'un accident thérapeutique ? Son état s'est rapidement altéré après l'institution de la chimiothérapie.

Observation N°4 : Mr BE... J., 36 ans 69 H 685

Adressé en novembre 1969 par le service de Médecine II (Professeur PUTELAT) pour volumineuse tumeur du médiastin antérieur.

Depuis toujours ce patient se connait porteur d'un gros cou (antécédent de mère goitreuse).

En mai 1969 apparaissent des douleurs dorsales hautes irradiant vers le thorax, calmées par les antalgiques, ces douleurs réapparaissent en aout 1969 puis en septembre 69 où l'on note unelégère toux, une asthénie et une anorexie.

Consulte en octobre 69 car son cou a augmenté de volume il existe une dysphagie, un enrouement et une dyspnée.

Une radiographie pulmonaire révèle une image anormale du médiastin antérieur.

Fin octobre 1969, il est hospitalisé en urgence au SAMU (DIJON) pour des problèmes respiratoires mais son cas ne nécessitant pas une ventilation artificielle, il est tranféré dans le service du Professeur PUTELAT pour bilan.

.../...

L'examen révèle un tour de cou de 42 cm, un goitre prédominant à droite, il existe une dyspnée empêchant le patient de s'allonger.

- Les radiographies pulmonaires et les tomographies révèlent une volumineuse tumeur du médiastin débordant dans les deux hémithorax, de face la tumeur dépasse largement en bas la bifurcation trachéale et sur le profil envahit la majorité du médiastin antérieur et axial.

Une étiologie vasculaire est éliminée par le cardiologue (Professeur LOUIS).

- La scintigraphie thyroidienne est normale.
- La recherche d'anticorps anti-thyroide est négative.
- L'immuno-électrophorèse révèle une légère augmentation des Ig M et des Ig G et une très forte augmentation des Ig A.
- Le myélogramme est normal.
- La numération formule est normale, la VS 27-54
- Recherche cellules LE négative, Latex Valer Rose -
- Une biopsie de Daniels est proposée

INTERVENTION : Docteur BELIN le 5 novembre 1969

- Biopsie de Daniels sous anesthésie générale
- Incision horizontale en regard de la région sterno-cléido-mastoidienne droite. On est gêné par un énorme goitre. On se porte plus en dehors et l'on trouve facilement du tissu cellulo-ganglionnaire en avant du muscle scalène.

SUITES OPERATOIRES

Malheureusement ce malade ne pourra jamais être extubé et il décèdera en post opératoire dans un syndrome d'asphyxie.

La biopsie de Daniels n'a révélé qu'une lymphadénite de type commun N° L 2071

AUTOPSIE : Professeur MICHIELS N° N 347

Le médiastin antérieur et moyen est comblé par une volumineuse tumeur lisse et discrètement plurilobée pesant 1100 g.

La tumeur englobe sans les envahir la trachée, les vaisseaux de la base du cou, elle adhère au péricarde pariétal et au grill costal, elle comprime le système veineux cave supérieur et le tronc veineux brachio-céphalique gauche et les envahit.

L'histologie révèle qu'il s'agit :

- d'un THYMOME MALIN de TYPE EPITHELIO-LYMPHOCYTAIRE. Cette tumeur répond à une prolifération cellulaire double, réticulo épithéliale et thymocytaire.

.../...

Par ailleurs le corps thyroide pèse 140 g, il est atteint d'une hyperplasie globale et bilatérale et présente un nodule de 1 cm dans le lobe gauche qui est un adénome de type macro-vésiculaire.

Observation n° 5 : Mme ZU... C., 22 ans 70 F 52

L'indication de thymectomie est portée en janvier 1970 par le Professeur CORTET chez cette jeune femme porteuse d'une forme grave de myasthénie apparue un an plus tôt en été 1969 avec gêne à la déglutition, voix nasonnée et dysphonie puis apparition d'une fatigabilité à l'effort.

L'essai de Prostigmine a donné un résultat immédiatement favorable puis son action est devenue moins précise et sous 10 comprimés de Mestinon et une injection de Prostigmine avant chaque repas, l'amélioration est incomplète.

Début janvier 1970, elle présente une obstruction respiratoire aigue nécessitant son admission en réanimation et mise sous respirateur (Engström). L'autonomie respiratoire est obtenue 72 heures après cet accident dyspnéique faisant évoquer une crise cholinergique mais la patiente reste faible parlant à vois basse malgré les 10 comprimés de Mestinon.

- Le bilan immunologique s'avère négatif.

- 1'E.M.G pratiqué juste avant l'accident respiratoire confirme le diagnostic d'une forme grave de myasthénie intéressant surtout les muscles faciaux et respectant presque complètement les muscles oculaires.

- les radiographies thoraciques ne montrent pas de signe de thymome.

- Les épreuves fonctionnelles respiratoires révèlent une insuffisance respiratoire restrictive sans retentissement sur les échanges alvéolo-capillaires.

On profite du léger mieux actuel pour intervenir.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 28 janvier 1970

Thymectomie par sternotomie médiane verticale. Libération des deux plèvres. Il n'existe pas de tumeur thymique.Pelage soigneux du médiastin antérieur et supérieur d'où l'on extirpe un thymus bilobé de dimension et de consistance normales. Pelage soigneux des vaisseaux caves supérieur et du tronc veineux brachio céphalique. Fermeture sur deux drains de Redon.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° L 3172

La pièce de thymectomie pèse 12 g.

L'aspect microscopique est celui d'une involution adipeuse typique. Il n'y a pas d'hyperplasie.

.../...

SUITES OPERATOIRES

simples
extubation à la 48ème heure
quitte le service de réanimation douze jours après l'intervention, sevrée de tout médicament.

SUITES LOINTAINES

- En mai 1970 la parole s'est considérablement améliorée mais l'immuno-électrophorèse des protéines montre au niveau du sang une augmentation importante des gamma-globulines A,M et surtout G, et au niveau des urines, une protéinurie avec augmentation des gamma-globulines G.

- En février 1972 une bronchite nécessite la reprise de 4 comprimés de Prostigmine et de 4 comprimés d'Aldactone, équilibrant imparfaitement la malade.

- En 1976, une radiothérapie est pratiquée sur la loge thymique (Dr GARDE, Hopital ANTIQUAILLE).

- En juillet 1978, un bilan immunologique révèle la présence d'anticorps anti-estomac et anti-muscles lisses.

- En juillet 1980, elle reste asthénique mais travaille. Elle prend 4 comprimés de Prostigmine, 4 comprimés de Mestinon et 4 comprimés d'Aldactone.

Observation N° 6 : Mme OD... M., 47 ans 70 F 99

Adressée en février 1970 par le service de Médecine II (Professeur PUTELAT) pour une volumineuse tumeur du médiastin antérieur avec syndrome cave supérieur.

Le début des troubles remonte à janvier 1970 où la patiente présente une tachycardie avec amaigrissement, des sueurs et un oedème du membre supérieur gauche, une radiographie pulmonaire découvre une tumeur médiastinale, la patiente est hospitalisée chez le Professeur PUTELAT pour bilan thyroidien avant thoracotomie.

- Les radiographies et les tomographies révèlent une tumeur à contour polycyclique qui occupe de face le médiastin supérieur et moyen s'étendant de profil de la région rétro-sternale jusqu'au hile, la trachée est refoulée vers la droite. Il existe un épanchement pleural gauche.

- La scintigraphie et le bilan thyroidien montrent une fixation à la limite supérieure de la normale ainsi que les valeurs sériques, la thyroide est modérément hypertrophique, dense et homogène affirmant la maladie de Basedow.

.../...

- La ponction pleurale donne un liquide Rivalta + avec des éléments suspects mais dont on ne peut préciser la nature (N° L 3217)

- Les anticorps anti-thyroides sont négatif

- Deux biopsies sus claviculaires sont réalisées. L'histologie (Professeur MICHIELS n° L 3279) ne montre que des ganglions lymphatiques atteint d'hyperplasie réticulo-histiocytaire.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 27 février 1970

Biopsie par thoracotomie

Thoracotomie antéro-latérale dans le 3ème espace gauche. Evacuation de un litre de liquide citrin. Le lobe supérieur est adhérent à la tumeur qui occupe tout le médiastin moyen.

Biopsie
Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° L 3625

Il s'agit d'un thymome malin de type lympho-épithélial

Le néoplasme détruit totalement les tissus dans lesquels il se développe sauf à la périphérie du fragment où il injecte des alvéoles pulmonaires bien reconnaissables.

SUITES OPERATOIRES

Simples

La radiothérapie est envisagée

Reçoit 6 comprimés de Néomercasol

SUITES LOINTAINES

Malheureusement l'état général s'aggrave et la patiente décède un mois plus tard le 24 mars1970.

Observation N° 7 : Mr MA... L., 54 ans, 71 S 117

Adressé en février 1971 par le Docteur A. KLEPPING pour tumeur du médiastin antéro-moyen découverte lors d'un examen systématique (médecine du travail).

L'examen clinique est normal.

- Radiographie : tumeur du médiastin antérieur de la taille d'une mandarine siègeant à l'étage moyen, homogène, de forme régulière, débordant dans l'hémithorax droit.

.../...

INTERVENTION : Professeur VIARD le 24 février 1971

Exérèse par thoracotomie

Thoracotomie antéro-latérale droite dans le 5ème espace La tumeur, du volume d'une mandarine, parfaitement limitée, solide repose sur le péricarde, à distance du phrénique et à hauteur de l'origine de l'aorte ascendante. Elle présente un pédicule supérieur et semble se développer à la partie inférieure de reliquats thymiques. Exérèse facile de cette tumeur emportant la totalité du pédicule thymique.

Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° L 8835

Pièce opératoire : 50 g

Bien encapsulée

Il s'agit d'un thymome lympho-épithélial à prédominance lymphocytaire. Le prolongement supérieur étant un vestige thymique atteint d'une involution adipeuse

SUITES OPERATOIRES

Simples

SUITES LOINTAINES

1975 - Novembre 1979 - Juin 1981
Va Bien.

Observation N° 8 : Mme PE... M. , 66 ans 71 S 534

Adressée en décembre 1971 par le service de Médecine I (Professeur CORTET) pour une opacité du médiastin antéro-supérieur chez une patiente présentant une érythroblastopénie.

Cette patiente présente depuis 3 ans une asthénie et une dyspnée d'effort, une numération formule révèle deux millions de globules rouges qui sera corrigé par des transfusions. Les radiographies de l'estomac montrent une discrète hernie hiatale, malgré le traitement l'anémie s'aggrave, la patiente est alors hospitalisée en Médecine I.

- Les radiographies pulmonaires révèlent une opacité du médiastin antéro-supérieur déviant la trachée vers la gauche.

- La scintigraphie thyroidienne élimine un goitre plongeant.

- La numération formule 2 400 000 GR 7200 GB Hb 8,8 , hématocrite 26 %. réticulocytes 3200 soit 0,1 %

- Pas d'hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénopathie palpable.

.../...

INTERVENTION : Professeur VIARD le 10 décembre 1971

Exérèse par sternotomie

Sternotomie médiane verticale. D'emblée on tombe sur une tumeur grosse comme une mandarine développée dans l'hémithorax droit, immédiatement en avant et au dessus du pédicule pulmonaire droit. Cette tumeur est parfaitement limitée, facile à extirper, ne contractant aucune adhérence suspecte avec le voisinage. Elle est perdue dans la masse adipeuse médiastinale qui explique bien les images d'élargissement du médiastin supérieur.

Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° Q 3473

Pièce opératoire 60 g

Bien limitée par une fine capsule

Il s'agit d'un thymome lympho-épithélial mais à prédominance épithéliale

SUITES OPERATOIRES

simples

Mais persistance de l'érythroblastopénie avec taux de réticulocytes à 0,1 % le 21 décembre 1971, hémoglobine à 9,2.

Traitement corticoide et Androgène.

SUITES LOINTAINES

Mars 1972. Malgré le traitement reste anémique

Hb 6,4 GR 2 620 000

Réticulocytes toujours à 0,1 %

Une indication de splénectomie est proposée bien qu'il n'y ait pas de captation hépatique ni splénique.

Intervention : Docteur MOINE le 10 mars 1972

Splénectomie : rate de volume normal.

Examen histologique : Professeur MICHIELS N° Q 5014

Pièce opératoire : 140 g . L'aspect histologique est celui d'une rate d'hypersplénisme.

Malheureusement le décès survint en novembre 1974 soit 3 ans après l'intervention des suites de son anémie persistante.

Observation N° 9 : Mr BE... J.C 19 ans 72 S 237

Adressé en juin 1972 par le Docteur GILLOTTE (St Claude) pour une tumeur du médiastin découverte sur une radiographie pulmonaire systématique lors d'une visite d'aptitude pour le service militaire.

... /...

Un examen radioscopique pratiqué deux mois auparavant était normal.

- Les radiographies révèlent une opacité homogène, irrégulièrement arrondie, doublant l'arc aortique et se projetant sur le profil dans le médiastin antéro-moyen.

- Les tomographies montrent une opacité assez bien limitée latéro-trachéale gauche avec des calcifications.

- Une angiographie par voie veineuse est normale.

- La bronchoscopie est négative.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 16 juin 1972

Exérèse par thoracotomie.

Thoracotomie postéro-latérale gauche dans le 4ème espace. Il s'agit d'une volumineuse tumeur, grosse comme un pamplemousse, dure, solide, irrégulière, sillonnée de nombreux vaisseaux dilatés, très fortement adhérente au médiastin où elle s'infiltre entre les vaisseaux supra-aortiques.

Donc impression de tumeur maligne.

Libération de la veine et de l'artère pulmonaire gauche, le nerf phrénique est envahi et sera sacrifié de même que le tronc veineux innominé qui est envahi. Libération du péricarde, du bord gauche de la veine cave supérieure.

Finalement l'exérèse sera très satisfaisante. Le pneumo gastrique gauche n'a pas été vu. Des clips sont laissés en place pour diriger une radiothérapie complémentaire. Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur JUSTRABO N° Q 6804

Pièce opératoire 250 g

L'étude histologique fait découvrir un thymome malin de type lympho-épithélial avec cellules géantes.

SUITES OPERATOIRES

Simples mais voix rauque (paralysie récurrentielle gauche).

SUITES LOINTAINES

- 30 juin 1972, Cobaltothérapie qui dure un mois et demi entrainant une dysphagie modérée, il reçoit 52 Gy en 28 séances.

- Suivi régulièrement il va bien jusqu'au début de 1'année 1977 où apparaissent une baisse de 1'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement de 6 kg, une température à 38 accompagnée de sueur et de prurit.

- Un bilan pratiqué dans le service de Dermatologie met en évidence une anémie microcytaire hypochrome rattachée à une volumineuse ulcération gastrique.

.../...

- Deux endoscopies seront réalisées mais à chaque fois les biopsies sont négatives.

- Une lymphographies révèle un aspect pathologique des ganglions lombo-aortiques

- Le bilan immunologique est négatif si ce n'est une augmentation des lymphocytes B et la présence d'anticorps anti-muscles.

On propose une gastrectomie totale

INTERVENTION : Professeur VIARD le 11 aout 1977

Laparotomie médiane sus ombilicale.

Volumineuse masses ganglionnaires refoulant en avant l'estomac.

Nombreuses adénopathies coeliaques, dans le hile splénique dont une sera prélevée.

La rate est discrètement augmentée de volume .

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur KNOPF N° HE 8030

Métastase ganglionnaire lymphatique du thymome malin lympho-épithélial diagnostiqué en 1972.

Un examen en microscopie électronique est pratiqué mais ne sera pas étudié immédiatement.

SUITES OPERATOIRES SIMPLES

Le patient est transféré dans le service de Médecine I (Professeur CORTET) pour chimiothérapie.

12 cures de chimiothérapie associant : OUCOVIN ADRIAMYCINE - ENDOXAN sont réalisées jusqu'en octobre 1978.

Février 1979 réhospitalisé pour douleur lombaire, la lymphographie montre de volumineuses masses ganglionnaires lombo-aortiques. Les lames sont revues et l'on retient le diagnostic de maladie de Hodgkin de type scléro-nodulaire.

Un ganglion lymphatique splénique a été fixe pour une étude ultra-structurale. La prolifération cellulaire était constituée par un grand nombre de cellules de Hodgkin avec un ou deux noyaux muris de nucléoles aux contours géométriques. En outre le cytoplasme de ces cellules contient des ribosomes, quelques mitochondries, des enclaves lipidiques et un réticulum endoplasmique granuleux réduit. De plus la fixation des cellules les unes aux autres n'était jamais assurée par des desmosomes comme dans les thymomes. Enfin les cellules de Hodgkin situées au voisinage des vaisseaux ne reposaient pas sur une basale délimitant un espace clair préivasculaire autre caractéristique architecturale des thymomes.

A la lumière des données histologiques et ultra-structurales, il convient donc de classer cette affection comme une maladie de Hodgkin de type scléro-nodulaire.

.../...

- Trois cures de MOPP sont pratiquées jusqu'en juin 1979. Le bilan biologique est normal.

- Une irradiation est commencée en juin 1979 de type Y inversé par photonthérapie par champ antérieur et postérieur, le patient reçoit 41 Gy en 24 fractions et 50 jours sur la région lombo-aortique et 41 Gy sur la région splénique.

- Janvier 1980, on commence une nouvelle cure de MOPP

- Novembre 1980 La 3e cure de MOPP se termine
  Va bien, biologie satisfaisante

- Mars 1981
  Très bon état général
  Prise de 3 kg par rapport à Novembre.

Observation N° 10 : Mr HU...R., 48 ANS 73 S 230

Adressé en juin 1973 par le service de Pneumologie (Professeur JEANNIN) pour tumeur du médiastin antérieur et moyen de découverte fortuite sur une radiographie systématique (Médecine du travail).

- Une radioscopie deux ans auparavant était normale

- L'examen clinique est tout à fait normal hormis un psoriasis depuis l'âge de 23 ans.

- Les radiographies et les tomographies révèlent une opacité arrondie de l'étage moyen du médiastin antérieur débordant dans l'hémithorax droit.

- La bronchoscopie est normale

- Le bilan biologique est normal

- Les E.F.R sont normales

INTERVENTION : Docteur DAVID le 20 juin 1973

Exérese par thoracotomie

Thoracotomie postéro-latérale dans le 5e espace droit. Il s'agit d'une tumeur dure, homogène, située à l'étage moyen immédiatement en avant du phrénique, paraît très mobile.

Exérèse monobloc de cette tumeur dont le pédicule est supérieur ce qui paraît en faveur d'une étiologie thymique.

Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° S 4603

Pièce opératoire 200 g

Bien limitée par une capsule

Il s'agit d'un thymome lympho-épithélial de structure complexe.

.../...

SUITES OPERATOIRES

Simples

Pas de traitement complémentaire

SUITES LOINTAINES

Novembre 1978 - Juin 1981

VA BIEN.

Observation N° 11 : Mr JA... C., 28 ans 73 S 418

Adressé en novembre 1973 par le Docteur BADY (Chalon sur Saone) pour tumeur médiastinale antéro-moyenne de découverte fortuite lors d'un examen radiologique systématique.

Il n'existe aucun symptome fontionnel.

- Les radiographies et les tomographies révèlent une image médiastinale de l'étage moyen débordant à droite, antérieure sur le profil, bien homogène et régulière.

- Le bilan biologique est normal

INTERVENTION : Professeur VIARD le 27 novembre 1973

Résection par thoracotomie

Thoracotomie droite postéro-latérale dans le 4e espace La tumeur intéresse la partie supérieure du médiastin, elle a un aspect polylobé, un peu encéphaloide, nettement envahissante. L'aspect anatomique est en faveur d'une tumeur maligne. Libération du bord droit de la tumeur au contact de la veine cave, le nerf phrénique est envahi mais il peut être sculpté dans cette tumeur et libéré complètement.

Même difficulté pour continuer la libération au sommet du thorax et au contact du tronc veineux brachio-céphalique. On place de nombreux clips pour parfaire l'hémostase. Difficulté également enallant du côté gauche derrière le sternum. Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur JUSTRABO N° J 8430

Pièce opératoire 130 g
Capsule inhomogène

Il s'agit d'un thymone malin à cellules géantes de type lympho-épithélial.

SUITES OPERATOIRES

Elles sont simples malgré un petit encombrement broncho pulmonaire.

.../...

SUITES LOINTAINES

- Radiothérapie pendant cinq semeines à Chalon

- Il reçoit 40 Gy aux deux creux sus claviculaire et à la base du cou 3000 rads sur l'ensemble du médiastin. La zone où la lésion avait pris naissance et avait été repérée par des clips a reçu 50 Gy.

- Bonne tolérance clinique et biologique VS à 6 - 17.

- Février 1974

Etat général parfait

Radiographie : légère ascension de la coupole diaphragmatique droite

- Juin 1981 : VA BIEN.

Observation N° 12 : Melle GU...L., 15 ans 74 S 46

Est adressée en février 1974 par le service de Neurologie (Professeur DUMAS) pour myasthénie d'apparition récente. En effet les troubles remontent à décembre 1973 où apparait une faiblesse musculaire au niveau des bras et avant-bras et une vue trouble.

En un mois le tableau se complète par la survenue d'une voix nasonnée, de troubles de la déglutition et d'une faiblesse de la nuque.

L'examen clinique révèle une mimique appauvrie, un léger ptosis et une diplopie intermittente.

Le test à la Prostigmine est convaincant: 1,5 mg de Prostigmine entraine une spectaculaire amélioration en quelques heures.

Le bilan immunologique s'avère négatif.

L'E.M.G de janvier 1974 objective une atteinte de type myasthénique avec existence d'une sommation post tétanique par stimulation supramaximale du nerf cubital.

Les radiographies ainsi que les tomographies du médiastin sont normales.

Sous 8 comprimés de Prostigmine, les troubles de déglutition disparaissent.

Devant cette forme évolutive de myasthénie, l'indication opératoire est portée.

INTERVENTION : Docteur DAVID le 11 février 1974

Thymectomie par sternotomie médiane. Dissection d'un thymus légèrement augmenté de volume dont les prolongements vont très haut derrière la veine innominée. Fermeture sur trois drains de Redon.

.../...

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : N° X 559

Pièce opératoire de 20 g

Le thymus apparait histologiquement peu modifié. La médullaire congestive renferme de nombreux corpuscules de Hassal.

SUITES OPERATOIRES

Elles sont simples.

Après sevrage progressif de la prothèse ventilatoire l'extubation est réalisée le 4ème jour. Les jours suivants, l'état général s'améliore sous 3 comprimés de Prostigmine par jour.

SUITES LOINTAINES

- En février 1975, elle prend 12 comprimés de Prostigmine. On associe l'ALDACTONE sans résultat.

- En février 1976 soit deux ans après la thymectomie une amyotrophie diffuse apparait malgré 15 comprimés de Prostigmine et 3 comprimés d'Aldactone. On essaie le Mestinon (5 cps) L'E.M.G n'évoque pas particulièrement un processus myopathique sous jacent. Les biopsie musculaires sont normales.

- En mai 1976 , elle se sent fatiguée, elle prend alors 20 comprimés de Prostigmine associés à du Mestinon, une crise cholinergique la fait hospitaliser chez le Professeur MARTEAU à la Salpétrière et réussit petit à petit à descendre la posologie à 8 comprimés de Prostigmine.

- En avril 1977, au cours d'une nouvelle poussée évolutive, on note la présence d'anticorps anti-muscle strié.

- En juillet 1978 se marie, naissance d'un garçon en février 1981 sans problème.

Aucun traitement actuellement

Observation N° 13 : Mr MO... M. 55 ans 71 S 371

Adressé en mai 1974 par le Docteur BABLON pour un syndrome cave supérieur. Ce patient est déjà connu du service car en 1971 il a été hospitalisé dans le service pour des douleurs thoraciques et scapulaires, une dyspnée et une température à 39°. Ce patient présentant des antécédents de tuberculose rénale ayant nécessité une néphrectomie (1969), on suspecte une péricardite tuberculeuse. Une biopsie du péricarde par voie épigastrique (Docteur SGRO) est réalisée. L'histologie ne met en évidence aucune lésion spécifique.

Depuis il existe toujours une dyspnée qui ne cesse de s'aggraver. En février 1974 apparait une voix bitonale due à une paralysie récurrentielle gauche.

En mai 1974 apparait un oedème volumineux de la face et du cou avec circulation collatérale signant un syndrome cave supérieur.

.../..

- Les radiographies révèlent une image para-médiastinale gauche, polycyclique située dans le médiastin antérieur et moyen.

- Le médullogramme et la numération formule sont normaux.

INTERVENTION : Docteur DAVID le 1er juillet 1974.

Biopsie par thoracotomie

Thoracotomie sous mammaire gauche. Biopsie d'une énorme masse au niveau du médiastin moyen. Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° X 5146

-Cette tumeur comporte deux contingents cellulaires : des éléments d'aspect lymphocytaire constituant le fond de la préparation, des cellules d'aspect réticulaires munies d'un gros noyau arrondi, nucléolé et d'un cytoplasme oxyphile, P.A.S négatif. Ces cellules d'aspect réticulaires sont disséminées par élément isolé ou en petis amas dans les nappes lymphocytaires.

-Le tableau lésionnel ainsi défini pourrait faire éventuellement discuter le diagnostic d'un lymphome mixte lympho-histiocytaire ; cependant l'aspect peu dystrophique des cellules, l'évolution s'étalant sur plus de trois années, une vitesse de sédimentation basses, sont beaucoup plus en faveur d'un thymome mixte lympho-épithélial .

SUITES OPERATOIRES

Simples

Sous corticothérapie, amélioration du syndrome cave supérieur.

SUITES LOINTAINES

- 25 juillet 1974, début de la radiothérapie qui se termine en septembre 1974. Il reçoit 35 Gy par champs antérieur et postérieur avec une bonne tolérance locale, une amélioration du syndrome cave supérieur mais avec une intolérance digestive (anorexie et vomissement).

- Mais l'amélioration sera passagère, l'état général se dégrade rapidement et le patient décède le 25 septembre 1974 dans un tableau asphyxique.

- L'AUTOPSIE

Confirme le diagnostic de thymome qui envahit le péricarde, le lobe inférieur du poumon gauche, les vaisseaux de la base du cou.

Il existe deux métastases hépatiques reproduisant la structure typique du thymome lympho-épithélial.

.../...

Observation N° 14 : Mme PO...M., 40 ans 74 S 184

Adressée en juin 1974 par le service de Pneumologie, (Professeur JEANNIN) pour tumeur du médiastin antérieur et supérieur.

Début des troubles en mai 1974 par des douleurs à type de névrite dans le bras gauche avec température à 39°, asthénie puis apparition d'un oedème du bras gauche avec circulation veineuse collatérale, cyanose de la main, enfin dyspnée d'effort et sensation d'oppression thoracique.

Donc tableau d'un syndrome cave supérieur fébrile.

- Les radiographies et les tomographies révèlent une tumeur du médiastin antérieur et supérieur, opacité irrégulière d'aspect tumoral siègeant à la partie gauche du médiastin cachant le hile gauche.

- La cavographie montre une thrombose du tronc veineux inominé, une thrombose de la veine axillaire gauche, le retour se faisant par un réseau superficiel très grêle. La veine cave supérieure est libre.

- La ponction biopsie osseuse est normale.

- La numération formule normale, la VS à 28 - 52.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 11 juin 1974

Exérèse partielle par sternotomie

Sternotomie médiane verticale. On pénètre immédiatement dans la plèvre droite et on tombe sur une tumeur manifestement maligne très envahissante.

On commence à libérer cette tumeur du côté de la veine cave supérieure en libérant en particulier le phrénique droite.

Le péricarde est ouvert et on se rend compte qu'il existe un envahissement de la graisse de la base du coeur entourant l'aorte, un envahissement très important du côté gauche juste en amont de l'auricule probablement au niveau des veines pulmonaires.

Résection de la moitié droite de la tumeur. Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° X 4459

Pièce opératoire 50 g

L'aspect histologique est celui d'un thymome de type épithélial.

SUITES OPERATOIRES

Simples mais persistance d'un état fébrile.

SUITES LOINTAINES

Radiothérapie en juillet 1971 par champs antérieur et postérieur 43 Gy en 24 fractions et 32 jours.

.../...

Amélioration fonctionnelle mais apparition de nodules cutanés et sous cutanés. Les biopsies pratiquées font reviser le diagnostic, il est difficile de dire s'il s'agit d'un thymome épithélial ou d'un lymphome malin. On évoque plus un lymphome malin histiocytaire à localisation thymique.

- Septembre 1974 débute une cure de chimiothérapie (ONCOVIN - CARYOLYSINE - NATULAN) .Régression des manifestations cutanées dès la première cure mais réapparaissent quinze jours plus tard avec également une localisation amygdalienne.

- Octobre 1974 Perfusion d'ONCOVIN - ENDOXAN et CORTICOIDE et radiothérapie amygdalienne, 30 Gy à visée antalgique, amélioration sensible permettant une alimentation normale.

- 26 décembre 1974 Décès dans un tableau de cachexie et apparition d'une masse abdominale.

Observation N° 15 : Mr BO... S. 38 ans 74 S 238

Adressé en juillet 1974 par le service de pneumo-phtysiologie (Professeur JEANNIN) pour opacité hilaire gauche découverte sur une radiographie pulmonaire demandée par le Médecin traitant au cours d'un épisode grippal avec température à 40°.

L'examen clinique révèle une dyspnée, une discrète circulation collatérale thoracique supérieure gauche, un comblement du creux sus claviculaire droit.

- Les radiographies révèlent une opacité hilaire gauche se projetant de profil dansle médiastin antérieur et moyen. On note une ascension de la coupole diaphragmatique gauche.

- La bronchoscopie montre une bronche souche gauche comprimée avec une muqueuse inflammatoire, l'histologie est négative.

- Numération formule et médullogramme normaux.

INTERVENTION : Docteur DAVID le 22 juillet 1974

Biopsie par thoracotomie antérieure dans le 3ème espace gauche. Il existe une énorme masse très indurée englobant tout le médiastin antérieur et supérieur. Biopsie.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° X 5718

Fragment très remanié jusque dans sa région centrale par une nécrose diffuse. Il est difficile de proposer une diagnostic.

- Une biopsie de Daniels est réalisée mais ne permet pas d'aboutir à un diagnostic histologique. (N° X 5941).

.../...

- Une thoracotomie itérative est de nouveau réalisée (Docteur DAVID) le 9 aout 1974 avec plusieurs prélèvements.

L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur JUSTRABO N° X 6172

est d'interprétation délicate compte tenu de la taille des fragments et de l'importance des remaniements nécrotiques. Il est surtout évocateur d'un thymome pseudo-seminomateux. Mais il ne permet pas néanmoins d'exclure le diagnostic de réticulosarcome.

SUITES OPERATOIRES

Simples

Une lymphographie est normale.

SUITES LOINTAINES

- Commence la radiothérapie le 26 aout 1974 et se termine le 4 octobre 1971.

Il reçoit 44 Gy au niveau médiastinal par deux champs antérieur et postérieur de Cobalt puis un surdosage latéral par photons de 25 Mev pour monter la dose aux environs de 60 Gy. Les aires ganglionnaires sus claviculaires ont reçu 46 Gy à droite et à gauche.

- Novembre 1974 début de la chimiothérapie : MOPP

- MAI 1975 a reçu 6 cures de MOPP

Il va bien mais reste anorexique. Les radiographies montrent une opacité parenchymateuse droite qui semble être une séquelle de la radiothérapie.

- Juin 1977 Se marie, va très bien

Revu tous les ans, état satisfaisant.

- Avril 1981 bon état général, travail à mi temps

Il existe une dyspnée et une tachycardie en rapport avec un souffle systolique latéro-sternal . La radiographie révèle une cardiomégalie et une fibrose médiastino-hilaire bilatérale.

Observation N° 16 : Mr GA... C. 42 ans 74 - 105

Adressé en novembre 1974 pour tumeur médiastinale postéro-supérieure droite de découverte fortuite lors d'un examen radiologique systématique.

Il n'existe aucun signe fonctionnel ni généraux.

Une radiographie datant d'un an est tout à fait normale

- Les radiographies révèlent une tumeur du médiastin postéro-supérieur de la taille d'un citron, se développant dans l'hémithorax droit.

.../...

- Les tomographies montrent que la tumeur se développe dans l'angle costo-vertébral droit en regard des arcs postérieurs des 2ème et 3ème côtes droites.

- Une scintigraphie thyroïdienne élimine un goitre plongeant postérieur.

Le diagnostic le plus vraisemblable est celui de neurinome.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 21 novembre 1974

Exérèse par thoracotomie

Thoracotomie postéro-latérale droite dans le 4ème espace. La plèvre est libre. On découvre à l'endroit prévu une tumeur mesurant 5 cm x 5 qui présente de nombreux lacis veineux, qui paraît irrégulière, qui adhère fortement comme tout neurinome à la paroi thoracique et qui s'infiltre dans un tissu de conjugaison à hauteur du 2ème espace inter-costal. L'éxérèse de cette tumeur est rendue un peu difficile et il faut laisser en place de nombreux clips pour contrôler les hémorragies veineuses. A signaler que ce prolongement dans le trou de conjugaison entraine une hémorragie veineuse notable que l'on ne peut oblitérer qu'avec de la cire de Horsley. On enlève en plus une autre petite tumeur, d'un cm sur un, située à la face postérieure de l'oesophage qui semblait quelque peu séparée de la plus grosse tumeur.
Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° X 9527

Pièce opératoire 60 g plus petit nodule.

Apparait recouverte d'une mince capsule

- Les coupes histologiques ont fait l'objet de nombreuses discussions et ont été montrées à plusieurs pathologistes français et étrangers.

- Dans un premier temps, les préparations histologiques avaient été soumises à une réunion de pathologistes de l'ORTC comprenant Messieurs CABANNE, GERARD-MARCHANT (Institut Gustave Roussy) HEDINGER (Zurich) ; WILLIAMS (Cardiff) Madame le Docteur GUILLAUD et NOEL de LYON.

De l'avis unanime, ces coupes étaient très difficiles et aucun diagnostic précis n'avait pu être proposé.

- Dans un deuxième temps les coupes ont été adressées au Professeur GALY de Lyon qui lui aussi n'avait pu trancher le débat.

- En dernier ressort, les documents histo-pathologiques ont été communiqués au Professeur LATTES de la Columbia University, grand spécialiste des tumeurs thymiques. Dans une lettre datée du 10 janvier 1975 LATTES pense qu'il s'agit d'un thymome malin lympho épithélial.

.../...

SUITES OPERATOIRES

- Oedème aigu du poumon dans l'après midi de l'intervention , traité de façon symptomatique et assistance respiratoire.

- Les jours suivants apparition d'un épanchement pleural droit séro-hématique qui sera ponctionné.

- Apparition d'un syndrome de Claude Bernard Horner droit (l'éxérèse qui s'est passée dans le médiastin postérieur a intéressé le sympathique thoracique et vraisemblablement le stellaire

SUITES LOINTAINES

- Radiothérapie du 27 janvier 1975 au 28 février 1975. 42 Gy sur le médiastin antérieur et supérieur . Se plaint d'une oesophagite.

- Octobre 1976 - Septembre 1978
Radiographie satisfaisante . Va bien. Travaille

- Décembre 1980

Découverte sur les radiographies pulmonaires de face et de profil de deux opacités lobaires inférieures droites. A postériori lorsque l'on examine les clichés datant de 18 mois, ces opacités existaient déjà.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 16 décembre 1980

Lobectomie inférieure droite plus exérèse de la tumeur médiastinale plus pleurectomie par thoracotomie droite dans le 6ème espace. Le lobe inférieur contient en fait trois tumeurs dont une très volumineuse dans le segment postéro-inférieur venant envahir pratiquement le médiastin au contact de l'oesophage. Il existe également à hauteur du splanchnique gauche une tumeur sous pleurale de 2 cm sur 1.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur JUSTRABO N° HJ 0141

1° Les trois nodules intra-parenchymateux sont des métastases pulmonaires du thymome malin ou carcinome thymique diagnostiqué antérieurement.
Ce néoplasme est essentiellement formé par une prolifération de cellules épithéliales thymiques. L'étude ultra-structurale confirme pleinement ce diagnostic.

2° Le nodule sous pleural est en fait un ganglion lymphatique massivement envahi par la métastase du carcinome thymique.

SUITES OPERATOIRES

Simples. Complément de radiothérapie de janvier à mars 81. 40 Gy sont délivrés par des champs antérieur et postérieur.

Avril 1981 Va bien
radiographie pulmonaire normale.

.../...

Observation N° 17 : Mme RO... V., 29 ans 75 S 29

Est adressée en janvier1975 par le service de Neurologie (Professeur DUMAS) en vue d'une thymectomie pour myasthénie qui s'aggrave progressivement et nécessite une forte dose de Mestinon (14 comprimés)

Le début des troubles semble remonter à la fin de l'adolescence à type d'asthénie, en 1966 et 1968 naissent deux enfants par césarienne. Son état s'aggrave progressivement et le diagnostic de myasthénie est porté à Poitiers en 1972. La patiente est traitée d'abord par 3 comprimés puis 8 comprimés de MESTINON associés à 2 comprimés d'ALDACTONE.

En mai 1974 son travail d'affichiste à Dijon l'amène peu à peu à augmenter ses doses. En novembre 1974, elle reçoit 14 comprimés de MESTINON et 2 comprimés d'ALDACTONE.

Un bilan est alors effectué en Neurologie. La patiente est obèse (107 kilos pour 1 m 70) se plaint d'une absence de résistance à l'effort et d'une diplopie en fin de journée.

- Le bilan immunologique est normal.
- Le bilan biologique est normal.
- Le bilan radiographique ne montre pas de tumeur médiastinale.
- Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont peu perturbées

Un nouvel accès de fatigue sous 14 comprimés de Mestinon fait décider l'intervention.

INTERVENTION : Professeur BRIET le 21 janvier 1975

Thymectomie par sternotomie médiane. L'exploration du médiastin supérieur montre qu'il existe d'assez volumineux vestiges thymiques sous la forme de deux lobes droit et gauche à point de départ cervical et descendant jusqu'au péricarde.

Exérèse progressive sans problème de ces deux lobes avec ablation complète de la graisse médiastinale du médiastin antéro-supérieur. Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° Z 1613

Pièce opératoire 40 G

L'aspect histologique est celui d'une hyperplasie thymique. Le parenchyme thymique bien limité en périphérie par une capsule fibreuse est le siège d'une hyperplasie nette. Il renferme de nombreux corpuscules de Hassal et des follicules lymphoides pressés les uns contre les autres munis pour la plupart d'un volumineux centre clair germinatif.

SUITES OPERATOIRES

ventilation pendant 48 heures
le 3ème jour 2 comprimés de MESTINON assurent une

.../...

autonomie ventilatoire de 24 heures. Extubation le 4ème jour.

Un mois plus tard prend 2 comprimés de MESTINON

SUITES LOINTAINES

En Aout 1975, il persiste une dysphonie. La patiente a uneactivité professionnelle prudente sous 2 comprimés de MESTINON

En novembre 1978 prend toujours 2 comprimés de MESTINON et a une activité normale.

Juin 1981 Va bien
Activité a plein temps
prend 2 comprimés de MESTINON.

Observation N° 18 : Mr DE... M. , 54 ans 75 S 453

Adressé en novembre 1975 par le service de pneumologie de Besançon (Professeur LEDOUX) pour tumeur médiastinale antéro-moyenne de découverte fortuite au cours d'un examen systématique.

Le patient se plaint uniquement de douleurs dorsales.

- Radiographies : tumeur médiastinale antérieure et moyenne, arrondie, à limite régulière, para-hilaire gauche.

- Tomographies : la situe en avant du hile et la bronche souche gauche et immédiatement à gauche de l'aorte ascendante

-Angiocardiographie normale
- Bronchoscopie normale
- Bilan bioloqie normal
- Bilan immunologique est négatif
- Electromyogramme est normal
- Exploration fonctionnelle respiratoire normale.

INTERVENTION : Professeur VIARD 1e 4 novembre 1975

Exérèse par thoracotomie

Thoracotomie antéro-latérale gauche dans le 3ème espace Le poumon est collé sur la lésion et d'emblée on se rend compte que ce thymome est envahissant.

Le phrénique est complètement englobé dans la tumeur mais on préfère le sculpter et on le libère en totalité.

On arrive à cerner pas à pas cette lésion qui déborde assez loin du côté droit, la plèvre droite ne sera pas ouverte.

.../...

Mise en place de clips. Exérèse tout à fait complète et satisfaisante après contrôle des différents vaisseaux irriguant cette lésion.

Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur KNOPF N° H A 6580

Pièce opératoire 110 g

Apparait recouverte par une sorte de capsule parcourue par quelques vaisseaux dilatés. Il s'agit d'un thymome complexe à type de thymome lympho-épithélial avec contingent pseudo-séminomateux.

En périphérie le processus tumoral détruit la capsule qui est sclérosée.

En raison du contexte clinique et opératoire un tel thymome complexe avec envahissement capsulaire est très suspect de malignité.

SUITES OPERATOIRES

Simples

Radiothérapie à Besançon pendant un mois et 18 séances.

SUITES LOINTAINES

Décembre 1977 : aucun signe clinique ou radiologique de récidive.

Février 1979 - Juin 1981 : radiologiquement il existe une fibrose post radique lobaire supérieure gauche ce qui explique une certaine dyspnée. Travaille normalement. Bonne santé.

Observation N° 19 : Mr FR... A., 66 ans 76 A 18

Adressé en janvier 1976 par le Docteur COMBET pour tumeur du médiastin antéro-moyen de découverte fortuite sur une radiographie pulmonaire de contrôle, le patient étant suivi depuis 1973 pour un infarctus du myocarde. Aucun signe fonctionnelle.

- Radiographie pulmonaire : opacité arrondie, du volume d'une orange en regard de l'arc moyen gauche, de siège antérieur sur le profil.

- Angiographie car cette masse était battante à la radioscopie, mais se révèle normale.

- Bronchoscopie est normale

- Le bilan biologique est normal

INTERVENTION : Professeur BRIET le 19 janvier 1976

Exérèse par thoracotomie.

.../...

Thoracotomie antéro-latérale dans le 3ème espace gauche. Exérèse facile de la tumeur à la partie postérieure de laquelle court le nerf phrénique gauche que l'on dissèque sans problème.

Il existe un pédicule vasculaire important à la partie supérieure de la tumeur. Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° HB 1336

Pièce opératoire 100 g

Capsule fine et congestive

Il s'agit d'un thymome lympho-épithélial de structure polymorphe.

La tumeur s'entoure d'une fine capsule conjonctive.

Il est impossible d'apprécier le pronostic d'une telle tumeur sur les seules données histologiques.

SUITES OPERATOIRES

Simples

Pas de traitement complémentaire envisagé.

SUITES LOINTAINES

Mai 1976

Cure de hernie inguinale droite

Radiographie pulmonaire normale

Janvier 1977 - Juin 1981 En bonne Santé.

Observation N° 20 : Mme BO... Y., 42 ans 76 A 29

Adressée en janvier 1976 par le Docteur GARCHER pour tumeur du médiastin antéro-supérieur.

Au cours de l'été 1975 lapatiente présente une aphtose buccale et une dermatose bulleuse de la face et des extrémités faisant évoquer le diagnostic de dermite synéchiante et atrophiante de LORTAT-JACOB confirmé par la biopsie.

En décembre 1975 la vitesse de sédimentation restant élevée, une radiographie pulmonaire est pratiquée et révèle une tumeur du médiastin.

L'examen note les lésions cutanées, un amaigrissement de 5 kg en 6 mois , une asthénie et une anorexie.

- Les radiographies et les tomographies montrent une opacité arrondie latéro-trachéale droite de la partie antéro-supérieure du médiastin (une radiographie faite systématiquement en avril 1975 était normale).

.../...

- Le myelogramme est normal
- Le bilan immunologique est négatif
- La bronchoscopie est normale

Cette dermite de Lorta-Jacob est interprétée comme un syndrome para-néoplasique d'une tumeur médiastinale.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 26 janvier 1976

Thoracotomie antéro-latérale droite. Volumineuse tumeur qui occupe tout le médiastin supérieur et moyen envahissant la crosse de l'Azygos et se développant entre la trachée et la veine cave.

Libération progressive de la tumeur, le péricarde sera ouvert pour contrôler la veine cave inférieure. Exérèse complète mise en place de quelques clips. Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° H B 1682

Pièce opératoire : deux masses de 90 g et 8 g.

L'examen microscopique révèle que les deux masses s'identifient à un thymome épithélial .

Ce type de thymome fait preuve d'une malignité certaine et est considéré maitenant comme un carcinome thymique.

SUITES OPERATOIRES

Simples

Passe au Centre G.F. Leclerc en février 1976 pour radiothérapie.

SUITES LOINTAINES

- Février 1976 à mars 1976 la patiente reçoit 40 Gy au niveau lésionnel par combinaison d'une cobaltothérapie antérieure et photonthérapie postérieure en 20 fractions.

Cette irradiation a été suivie d'un surdosage par un champ oblique et antérieur avec électronthérapie de 15 Gy en 7 fractions.

- Avril 1876 Début d'une immunothérapie à raison d'une séance tous les huit jours pendant 3 mois puis tous les quinze jours pendant 4 mois. Application du B.C.G. par HEAF GUN.

- Avril 1977 Va bien, a eu un an d'immunothérapie. Bonne tolérance. On propose une séance nouvelle d'immunothérapie pendant 6 mois.

- Décembre 1977 Etat fébrile, douleur du flanc gauche.

Radiographie pulmonaire, apparition de plusieurs opacités dont la nature secondaire est probable.

On débute la chimiothérapie avec ADRIBLASTINE - VEHEM CYCLOPHOSPHAMIDE + SOLUPRED.

.../...

- Mai 1978 3ème cure de chimiothérapie

- Juin 1978 hospitalisée en urgence pour insuffisance respiratoire aigue, la radiographie révèle une opacité totale du poumon droit, expectoration abondante avec parfois rejet de substance tumorale confirme par l'examen anatomo-pathologique.

- 3 juillet 1978 Décès dans un tableau asphyxique
Survie de deux ans 1/2

Observation N° 21 : Mme CH... M., 34 ANS 76-50

Adressée en mai 1976 par le Centre G.F. Leclerc (Professeur AUPECLE) pour récidive de tumeur thymique.

En effet en 1962 une radiographie systématique découvre une tumeur médiastinale. Intervention par voie thoracique gauche (Professeur JAUBERT DE BEAUJEU). L'examen anatomo-pathologique révèle qu'il s'agit d'un thymome pseudo-hodgkinien (Professeur GALY)

Une radiothérapie a été entreprise, 20 séances par deux champs antérieur et postérieur apportant 3000 rads en trois semaines.

Cette patiente allait parfaitement bien et n'avait jamais subi de contrôle radiographique si ce n'est à l'occasion de grossesse en 1965, 1967 et 1969.

En 1976 elle consulte le Professeur AUPECLE car elle constate une tuméfaction de la base du cou.Elle présente une légère dyspnée, une toux et une dysphagie discrète. On note une discrète circulation collatérale sur la face antérieure du thorax.

- Une biopsie par cervicotomie révèle une récidive de la tumeur thymique.

- Radiologiquement il existe une volumineuse masse médiastinale antéro-supérieure débordant dans les deux hémithorax.

- Scintigraphie thyroidienne est normale.

- Lymphographie normale

INTERVENTION : Professeur VIARD le 12 mai 1976

Exérèse biopsie de réduction de volume par sternotomie médiane longitudinale. Il existe un énorme bloc de ciment qui occupe tout le médiastin supérieur et dont l'exérèse est impossible.

La tumeur ayant été sectionnné en son milieu avec la scie lors de l'ouverture du sternum à laquelle elle adhèrait fortement, on prolonge cette incision pour séparer la tumeur en deux et réduire ainsi la masse tumorale en réséquant de très volumineux fragments. Fermeture sur un gros drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° H B 4869

Il s'agit d'un thymome lympho-épithélial constitué de petites cellules d'aspect lymphocytaire et de cellules épithéliales plus volumineuses aux noyaux nucléolés. Dans certains nodules, les

.../...

éléments de type épithélial prédominent et prennent parfois un aspect sternbergoide.

Sur le plan de l'extension, la tumeur refoule les tissus de voisinage sans les envahir sauf sur l'un des fragments où il existe des minces coulées dissociant quelques fibres musculaires striées.

SUITES OPERATOIRES

Difficulté en post opératoire immédiat avec hypoxie et acidose puis amélioration.

SUITES LOINTAINES

Vu l'évolution il semble plus s'agir d'un hodgkin intra thymique et la patiente sera traitée comme un hodgkin.

Fin mai 1976 début de la chimiothérapie associant ADRIAMYCINE, VM 26 et CYCLOPHOSPHAMIDE, 8 cures sont faites jusqu'en mars 1977 (450 mg d'Adriamycine au total) avec régression médiastinale de la tumeur de 50 %.

Mai 1977 Va bien, la patiente refuse une nouvelle cure de chimiothérapie.

Septembre 1977 Reprise évolutive mais bon état général. Grosse masse cervicale débordant dans les creux sus claviculaires droit et gauche et sur la radiographie augmentation de volume de la tumeur qui déborde dans les deux champs pulmonaires . On débute la radiothérapie par un champ antérieur et sur les régions sus claviculaires ; reçoit au total 30 Gy avec un bon résultat clinique et radiologique.

Décembre 1977 Reprise chimiothérapie : ONCOVIN, ENDOXAN + SOLUPRED à raison d'une cure par mois.

Octobre 1978 On espace les cures tous les 3 à 5 mois Reste asthénique et dépressive.

Juin 1981 Va Bien -Radiographie pulmonaire normale.

Observation N° 22, Melle HE...B., 19 ans 76 A 183

Est adressée en mai 1976 par le service de réanimation (Docteur BLETTERY) en vue d'une thymectomie de principe pour syndrome myasthénique compliqué d'accident respiratoire.

On note dès l'âge de 4 - 5 ans des épisodes infectieux pulmonaires avec dérobement des membres inférieurs et fatigabilité à la marche.

En 1971 elle est suivie pour des troubles névropsychiques variés à prédominance d'asthénie.

En 1975 elle est hospitalisée à Lille dans le service de réanimation du Professeur VATTEL pour une insuffisance respiratoire aigue nécessitant une trachéotomie et assistance respiratoire

.....

Elle reçoit alors 6 comprimés de Prostigmine et 3 comprimés de Mestinon.

1'E.M.G de février 1976 montre une conduction neuro-musculaire perturbée.

En Avril 1976 se manifeste une nouvelle poussée compliquée d'une détresse respiratoire aigue nécessitant son admission d'urgence au SAMU de DIJON où elle est intubée et mise sous machine pendant 4 jours. A 1'entrée, deux facteurs métaboliques ayant pu déclencher cette crise sont retrouvés : une hypokaliémie à 3,4 meq/1 et une hypocalcémie à 88 mg/1

1'E.M.G montre un bloc myasthénique modéré.

Le bilan immunologique est normal.

Les radiographies du médiastin ne mettent pas en évidence de tumeur thymique. La patiente reçoit alors 6 comprimés de PROSTIGMINE , 3 comprimés de MESTINON et 3 comprimés d'ALDACTONE.

INTERVENTION : Docteur BARAULT le 20 mai 1976

Thymectomie par sternotomie médiane. Dissection prudente d'un thymus volumineux fait de deux lobes situés de part et d'autre du plan veineux.

Il existe par ailleurs un prolongement thymique se dirigeant vers la région postérieure droite de la crosse aortique et un prolongement cervical qui remonte assez haut. Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur JUSTRABO N° HB 5159

Pièce opératoire 17 g

Les fragments thymiques présentent une involution adipeuse partielle et modérée des lobules thymiques et une métaplasie folliculaire touchant la quasi-totalité de la médullaire des lobules.

SUITES OPERATOIRES

Simples

Ventilation artificielle pendant 48 h, sevrage le 3 ème jour et extubation le 4ème jour avec abstention thérapeutique. Sort du service sans traitement.

SUITES LOINTAINES

En aout 1976 va bien sans traitement.

En mars 1977 , devant la fatigabilité extrême, la voix éraillée sont réalisées des biopsies du muscle deltoide, évoquant une myopathie congénitale à corps centraux.

.../...

La recherche anticorps anti-thymus et anti-muscles s'avère négative.

En juillet 1978, de nouvelles biopsies musculaires confirment derechef le diagnostic de myopathie à corps ou axes centraux. Le traitement associe Myoviton et Cortine.

Septembre 1980 Va Bien . Garde un enfant chez elle. Conduit sa voiture. Prend Myoviton et Cortine.

Observation N° 23 , Mr MO... B. , 23 ans 81 - 56

Adressé en décembre 1976 par le Docteur A. KLEPPING pour tumeur du médiastin antérieur et moyen.

Chez ce jeune patient en bonne santé un épisode douloureux scapulaire droit fit pratiquer un bilan radiologique.

- Les radiographies pulmonaires et les tomographies révélèrent une volumineuse image médiastinale située dans le médiastin moyen et antérieur débordant dans l'hémithorax droit.

- La bronchoscopie révéla une compression de l'orifice lobaire moyen droit par une lésion qui parait extrinsèque à la bronche.

- Le bilan biologique est normal en particulier la VS à 2,8.

INTERVENTION : Docteur FAVRE le 10 janvier 1977

Biopsie par thoracotomie.

Thoracotomie postéro-latérale dans le 4ème espace droit. La plèvre est libre. Il s'agit d'une volumineuse masse de la taille d'un melon située dans le médiastin moyen et antérieur, adhérant au segment ventral du lobe supérieur et en totalité au lobe moyen. Elle envahit le péricarde, la trachée sur son bord droit et le pied dela veine cave supérieure.

Aucune adénopathie est notée.

Toute exérèse est illusoire car après avoir ouvert le péricarde on s'aperçoit que si l'origine de l'aorte n'est pas envahi, le tronc de l'artère pulmonaire et le ventricule droit sont envahis. Biopsie pour examen extemporané. Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur DUSSERRE N° DK 9376

L'examen extemporané : sur l'ensemble des fragments l'aspect histologique est celui de nappes denses, d'éléments lymphoides anormaux par leur taille, leur contour ou leur nucléole. Aucune cellule de Sternberg n'est apperçue. Il n'existe pas de sclérose ni de corpuscule de Hassal. Une telle prolifération

.../...

tumorale lymphoide est en faveur d'un lymphome malin dont la nature hodgkinienne ou néoplasique ne peut être précisée par l'examen extemporané. Une tumeur thymique ne peut être écartée avec certitude. L'examen microscopique est rendu difficile par la nécrose des éléments . Il s'agit d'une tumeur maligne, présentant quelques aspects grossièrement cordonaux plus en faveur d'un carcinome sans que l'on puisse l'affirmer formellement.

SUITES OPERATOIRES

Simples

SUITES LOINTAINES

Cette tumeur considérée comme un carcinome thymique reçu de la cobaltothérapie 30 Gy par champs antérieur et postérieur et 20 Gy par champs obliques antérieur et postérieur, au total 50 Gy ; et des cures de chimiothérapie associant Adriblastine - Oncovin - Methrothexate et Solupred

Novembre 1977 Appariton d'un ictère type rétentionnel et hémorragie digestive. Une laparoscopie révèla la présence de nombreuses adénopathies au niveau du hile hépatique et une fibroscopie un ulcère duodénal. Traitement symptomatique et arrêt des Corticoides.

Mars 1978 Décès dans un tableau de cachexie.

Observation N° 24, Melle MO... M. , 19 ans 77 A 12

Est adressée en janvier 1977 par le service de Neurologie (Professeur DUMAS) en vue d'une thymectomie pour myasthénie. Les premiers troubles remontent à l'été 1975 où après une interruption volontaire de grossesse à 3 mois apparaissent une hypotonie des membres inférieurs, une asthénie rapide et une ptose des paupières.

- Un E.M.G pratiqué à la Clinique Médicale (Professeur CORTET) en octobre 1975 signe le diagnostic et un traitement par Mytelase est instauré à la dose de 3 comprimés par jour, améliorant la patiente pendant plus d'un an.

- En décembre 1976 devant l'aggravation de son état, elle est hospitalisée en neurologie (Professeur DUMAS).

- l'E.M.G montre des signes évidents de fatigabilité

- Le bilan immunologique est normal

- Les enzymes musculaires sont normales

- Les radiographies du médiastin ne révèlent pas de tumeur thymique, une phlébographie thymique est tentée mais échec technique.

Devant le jeune âge, le fait que la maladie évolue depuis peu de temps et que l'on soit obligé d'augmenter les doses (6 comprimés de Mytelase) incitent à pratiquer une thymectomie.

.../...

INTERVENTION : Professeur VIARD le 11 janvier 1977

Thymectomie par voie cervicale. Cervicotomie transversale avec section des muscles sous hyoidiens. Séparation du thymus du tronc veineux innominé. On dégage latéralement les bords externes des deux lobes,puis les attaches thymo-péricardiques. Extraction facile du thymus. Fermeture sur un drain de Redon.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° HE 1736

Pièce opératoire 20 g

L'aspect histologique est celui que l'on observe habituellement au cours de la myasthénie. Le tissu thymique n'a subi qu'une involution adipeuse partielle. Il comporte un parenchyme lymphoïde abondant parsemé d'assez nombreux corps de Hassal. Çà et là se dessinent quelques follicules lymphoides munis de centres clairs germinatifs.

SUITES OPERATOIRES

Ventilation pendant 24 heures

Extubation à la 36ème heure. La patiente rentre chez elle avec 1 comprimé de Mytelase par jour.

SUITES LOINTAINES

- Février 1978, Bon état général et elle mène une vie pratiquement normale avec 2 comprimés de Mytelase.

- En aout 1978 la patiente se sent fatiguée. La Mytelase est portée à 3 comprimés. Les auto-anticorps sont négatifs. L'immuno-électrophorèse des protéines montre une diminution modérée des Ig A et du complément B 1 C / B 1 A.

- Janvier 1980 - Juin 1981 Va bien avec 3 comprimés de Mytelase.

Observation N° 25, Mr VE... M., 40 ans 77 A 35

Adressé en janvier 1977 par le service de Médecine V (Professeur DESTAING) pour élargissement du médiastin découvert lors du bilan d'une pneumopathie trainante associée à des douleurs modérées rétrosternales, une toux sèche, un hoquet et une dyspnée.

- Les radiographies montrent un élargissement global de tout le médiastin.

- Les tomographies révèlent que la trachée est respectée, il s'agit d'une tumeur homogène non évocatrice d'adénopathie.

- Une angiocardiographie élimine un processus vasculaire.

.../...

- Myolographie : n'a pas pu ramener de moelle à deux reprises
- La VS est à 11 - 32
- L'intra-dermo-réaction est positive

Indication de biopsie par thoracotomie et de biopsie chirurgicale de la crête iliaque. On évoque un sarcome non ganglionnaire.

INTERVENTION : Docteur BILLARD le 25 janvier 1977

Biopsie par thoracotomie
Biopsie crête iliaque

Thoracotomie postéro-latérale droite dans le 5ème espace . Enorme masse ganglionnaire latéro-cave descendant jusqu'au péricarde. Cette tumeur est très hypervascularisée. Biopsie. Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° HE 2287

Le prélèvement a porté sur un ganglion lymphatique volumineux envahi dans sa majeure partie par un thymome de type épithélial.

Le néoplasme rompt la capsule du ganglion. La moelle osseuse est normale.

SUITES OPERATOIRES

Simples

Radiothérapie 25 séances

Chimiothérapie en juillet 1977

SUITES LOINTAINES

29 Octobre 1977

Hospitalisée pour dégradation de l'état général avec dyspnée, toux, température à 39°, existence d'un épanchement pleural (La biopsie de plèvre révèle un envahissement du thymome malin)

Décès le 6 novembre 1977

L'autopsie révèle une énorme tumeur occupant tout le médiastin antérieur de 20 cm de haut et de large.

Il existe des métastases pulmonaires diaphragmatiques et rénales bilatérales et ganglionnaires.

.../...

Observation N° 26 , Mme BR... S., 71 ans 77 - 59

Adressée en juin 1977 par le Docteur BERTHE pour tumeur du médiastin antéro-inférieur découverte à l'occasion d'une grippe.

Il y a 7 ans une radiographie pulmonaire avait déjà mis en évidence une tumeur du médiastin antéro-inférieur mais avait été négligée.

Actuellement la tumeur a doublé de volume, il existe une légère dyspnée mais la patiente est obèse.

- Radiographies : opacité arrondie, homogène, grosse comme un pamplemousse , dans le médiastin antéro-inférieur débordant dans l'hémithorax droit et siègeant au niveau de l'angle cardio phrénique droit pouvant faire discuter un kyste pleuro-péricardique mais de face il existe une séparation entre le diaphragme et la tumeur si bien que ce diagnostic n'est absolument pas certain.

- Les examens histologiques sont normaux

INTERVENTION : Professeur VIARD le 13 juin 1977

Exérèse par thoracotomie

Thoracotomie postéro-latérale dans le 7ème espace inter-costal droit mais l'on s'aperçoit que l'on sera beaucoup trop bas car il s'agit d'une volumineuse tumeur siègeant dans le médiastin supérieur évoquant une tumeur thymique.

Le lobe supérieur adhère au contact de cette tumeur et on a quelques difficultés à l'en libérer. On peut néanmoins isoler le phrénique et faire le tour de cette masse en contrôlant peu à peu denombreux petits pédicules vasculaires . Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur JUSTRABO N° HE 6517

Pièce opératoire 460 g

Il s'agit d'un thymome lympho-épithélial.les éléments épithéliaux sont ovoides ou fusiformes.

SUITES OPERATOIRES

Simples

Pas de traitement complémentaire.

SUITES LOINTAINES

Septembre 1977 Va bien

Radiographie : petit comblement du cul de sac costo-diaphragmatique antérieur.

Juin 1981 Bon état général.

.../...

Observation N° 27 ,Mme.. A., 32 ans 77 A 209

Adressée en juin 1977 par le centre Georges François Leclerc (Professeur GUERRIN) en vue d'une thoracotomie exploratrice pour une volumineuse tumeur siègeant dans le médiastin antéro-supérieur et moyen.

Le début des troubles remontent à début mai 1977 par l'apparition d'une asthénie, de troubles de la déglutition puis quelques jours plus tard d'une dyspnée associée à un syndrome cave supérieur. Par ailleurs il existe une tension douloureuse du sein gauche.

La patiente consulte d'abord à Nevers puis est adressée au Centre Georges François Leclerc où l'on note un oedème en pélerine du cou avec un réseau veineux superficiel, une hépatomégalie à trois travers de doigt , un petit chapelet de ganglions axillaires gauche et un épanchement pleural droit.

- Les radiographies pulmonaires et les tomographies de Frain mettent en évidence en plus de l'épanchement pleural droit une volumineuse masse latéro-trachéale droite siègeant dans le médiastin antéro-supérieur.

- La ponction pleurale ramène un liquide Rivalta + et contient des cellules malignes dont l'origine ne peut être précisée.

- La mammographie et la thermographie mettent en évidence un oedème et une hyperthermie de la région supéro-interne du sein gauche.

-La numération Formule est normale

- Une scintigraphie hépatique est normale.

Donc l'ensemble des examens réalisé est très en faveur d'une tumeur maligne avec métastases pleurales, une thoracotomie exploratrice pour biopsie est proposée.

INTERVENTION : Docteur BARAULT le 23 juin 1977

Biopsie par thoracotomie postéro-latérale dans le 5ème espace droit. Evacuation de 2 litres 1/2 de liquide chyleux. Le poumon est totalement ratatiné au fond du thorax. Il existe une volumineuse masse du médiastin antéro-supérieur englobant le pédicule pulmonaire et envahissant la veine cave supérieure. On réalise plusieurs biopsies au niveau de cette masse et au niveau du poumon qui parait manifestement envahi. Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS HE 6831

La biopsie a ramené trois petits fragments envahis par une prolifération tumorale d'architecture endocrinoide.

Une telle prolifération est en effet formée de cellules au cytoplasme clair ou légèrement oxyphille ne prenant pas le P.A.S

.../...

et centré par un noyau régulièrement arrondi, peu dystrophique.

Elle dessine des cordons grêles séparés par un stoma adaptif peu abondant disposé en fines travées conjonctivo-vasculaires. En de rares points, elle s'organise autour de fentes ou de cavités en réalisant de vagues formations glandulaires.

Une coloration de GRIMELIUS met en évidence quelques grains brunâtres dans le cytoplasme de rares cellules tumorales.

La tumeur ainsi définie par ses caractères architecturaux, cytologiques et cytochimiques est évocatrice d'un CARCINOIDE THYMIQUE.

SUITES OPERATOIRES

Elles sont simples mais réapparition de l'épanchement La patiente retourne au Centre Georges François LECLERC pour traitement complémentaire.

SUITES LOINTAINES

Une chimiothérapie comprenant Adriblastine - Vehem - Cyclophosphamide + Solupred avec maintien des corticoides entre les cutes est entreprise dès juillet 1977. Les cures se renouvellent toutes les trois semaines, à la fin de la 4 ème cure, fin septembre il existe une régression tumorale supérieure à 50 % sur les clichés radiologiques.

En octobre 1977 elle reçoit 32 Gy en 16 fractions par champ médiastinal antérieur, sans problème particulier.

Les cures sont reprises en Décembre 1977 mais en supprimant l'Adriblastine.

Le 17 mai 1978 elle en est à sa 10ème cure, il existe un excellent état général. Les cures sont alors espacées tous les mois et faites à domicile.

En avril 1980, excellent état général, aucun signe fonctionnel, examen clinique normal, radiographie normale. On arrête la chimiothérapie.

Juin 1981 En bonne Santé.

Observation N° 28 : Mme BE... B. 24 ans 78 A 120

Adressée en mars 1978 par le service de Pneumologie (Professeur JEANNIN) pour tumeur du médiastin antéro-supérieur et moyen.

Découverte de façon fortuite sur une radiographie pulmonaire pratiquée au 6ème mois d'une grossesse. La patiente accouche en janvier 1978, la tumeur a encore augmenté de volume, il existe une toux sèche et un discret prurit mais un très bon état général.

.../...

-Les radiographies montrent une volumineuse tumeur médiastinale antéro-supérieure et moyenne débordant essentiellement à gauche. Elle est une fois et demi plus grosse qu'en septembre 1977. Par ailleurs il existe une ascension de la coupole diaphragmatique gauche signant une paralysie phrénique.

- L'angiocardiographie est normale.

- La bronchoscopie révèle une compression extrinsèque de la bronche souche gauche et une sténose de la bronche segmentaire apicale du culmen.

- Le bilan biologique est normal.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 30 mars 1978

Biopsie par thoracotomie

Thoracotomie gauche postéro-latérale dans le 4ème espace. La tumeur est très envahissante, en particulier le lobe supérieur, la plèvre médiastine en totalité, le phrénique. Ouverture du péricarde transversalement pour voir s'il sera possible de faire une exérèse, le péricarde est envahi sur sa face interne et le pédicule pulmonaire lui même est enserré par la lésion. Biopsie . Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° H F 3792

THYMOME a PREDOMINANCE EPITHELIALE

Examen ultra-structural Docteur JUSTRABO. L'analyse confirmele diagnostic de thymome à prédominance épithéliale.

SUITES OPERATOIRES

Simples. Sort au 10ème jour.

SUITES LOINTAINES

- Avril 1978 jusqu'en juin1978 Début de la radiothérapie par faisceau antérieur prenant largement la masse médiastinale et les deux creux sus claviculaires et par un faisceau postérieur délivrant 30 Gy en 18 fractions et 25 jours puis arrêt pendant trois semaines. Reprise pour délivrer au total 54 Gy.

Importante régression de la masse tumorale avec excellente tolérance.

- Juillet 1978 Apparition d'un ictère et d'une masse épigastrique. La biologie montre la nature rétentionnelle de l'ictère. Le transit gastro-duodénal révèle une sténose extrinsèque du 2ème duodénum. L'échographie révèle une masse sous hépatique inhomogène.

.../...

- Intervention : Docteur CAYOT 1e 8 aout 1978

Laparotomie médiane sus ombilicale

Tumeur rétro-péritonéale abordée par ouverture de l'arrière cavité des épiploons.

Biopsie

Anastomose cholécystogastrique et gastro-entéro-anastomose.

- Histologie : Docteur JUSTRABO N° H F 70 98

Métastases rétro-péritonéales d'un thymome malin à prédominance épithéliale

- 21 aout 1978

Décès par cachexie néoplasique

Observation N° 29 : Mme BU... G. 50 ans 78 A 221

Adressée en juin 1978 par le Docteur TCHERAKIAN (Service de pneumologie du Centre hospitalier d'Auxerre) pour une tumeur du médiastin antérieur et supérieur découverte en 1976 sur une radiographie systématique. Depuis cette tumeur a discrètement augmenté de volume et surtout il existe un amaigrissement de 12 Kg en deux ans.

- l'examen note un goitre prédominant à gauche

- Les radiographies et les tomographies montrent une tumeur homogène, ronde du médiastin antérieur et supérieur, latéro-trachéale droite.

- La scintigraphie montre un goitre à prédominance gauche sans caractère plongeant.

Le bilan biologique en particulier les dosages hormonaux montrent une très discrète hyperthyroidie, le réflexogramme achilléen est à 220 ms (N de 220 à 260).

- La recherche d'anticorps erythrocytaires est négative

- Les explorations fonctionnelles respiratoires sont normales

INTERVENTION : Professeur VIARD 1e 8 juin 1978

Exérèse par thoracotomie droite.

Thoracotomie antéro-latérale dans le 3ème espace droit. Il existe une tumeur du médiastin antéro-supérieur, à la jonction cervico-thoracique de sorte que l'impression est celle d'un goitre plongeant antérieur. On fait le tour de la tumeur après avoir contrôlé quelques vaisseaux et en particulier les vaisseaux mammaires internes. La libération est relativement facile et l'on arrive à pédiculiser aux doigts à la partie supérieure à la jonction cervico-thoracique un pédicule qui est pris dans une pince puis lié.

L'exérèse est relativement simple. L'examen extemporané fait songer à une tumeur thymique.

.../...

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° HF 5652

Pièce opératoire 5 x 3 cm bien encapsulée

Il s'agit d'un thymome à prédominance lymphocytaire.

L'examen ultra-structural (Docteur JUSTRABO) confirme le diagnostic.

SUITES OPERATOIRES

Simples - Pas de complément radiothérapique

SUITES LOINTAINES

Septembre 1978 Va bien - Prend du NEOMERCAZOLE pendant 6 mois environ.

Juillet 1981 Décompensation de son hyperthyroidie avec asthénie, thermophobie, syndrome diarrhéique, tremblement des extrémités, tachycardie.

L'examen révèle un gros nodule thyroidien gauche d'environ 4 x 4 , il n'existe pas d'exophtalmie. Le réflexogramme achilléen est raccourci à 220 ms.

Un gros adénome toxique est donc suspecté, une nouvelle scintigraphie est demandée et si elle confirme le diagnostic une indication chirurgicale sera proposée.

Observation N° 30 : Mme FR... J. 44 ans 78 - 54

Adressée en juin 1978 par le Docteur A. KLEPPING pour tumeur du médiastin supérieur et antérieur, découverte de façon fortuite il y a un an sur des clichés thoraciques systématiques.

Depuis quelques temps, apparition de douleurs dorsales hautes et sous costales droites.

- Les radiographies révèlent une opacité du médiastin supérieur et antérieur droit et une ascension de la coupole diaphragmatique droite signant une paralysie phrénique.
- Le bilan biologique est normal.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 14 juin 1978

Exérèse par thoracotomie

Thoracotomie antéro-latérale dans le 3ème espace droit. La tumeur siège dans le médiastin antérieur et supérieur presque à la jonction cervico-thoracique. Elle envahit la veine cave, le tronc veineux innominé et le lobe supérieur droit.

.../...

La première impression est que l'éxérèse est impossible néanmoins, comme il s'agit d'une femme jeune, on fait l'impossible pour réaliser cette exérèse. L'adhérence la plus intime se fait véritablement à la partie initiale de la veine cave supérieure à la jonction des deux troncs veineux brachio-céphalique et innominé. A ce niveau on sera obligé de laisser en place une pastille tumorale qui sera repérée par des clips.

De côté interne, la libération vers le tronc veineux innominé sera véritablement diabolique et l'on blessera à plusieurs reprises ce tronc de même que sa jonction avec la veine cave supérieure nécessitant son clampage à plusieurs reprises. Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° HF 5823

Pièce opératoire 120 g

Partiellement récouverte par une capsule fine. L'analyse permet de porter le diagnostic de Maladie de Hodgkin de type scléro-nodulaire se développant à partir du thymus.

Etude ultra-struturale : Professeur JUSTRABO

L'examen confirme le diagnostic de maladie de Hodgkin à localisation thymique.

SUITES OPERATOIRES

Simples, apparition d'un ganglion sus claviculaire droit La patiente est hospitalisée dans le service de Médecine I (Professeur CORTET) pour bilan d'extension.
La lymphographie est normale.
Les scintigraphies hépatique, splénique et osseuse sont normales.
La biopsie médullaire est normale.
La VS est à 40 à la 1ère heure.

SUITES LOINTAINES

- Une cure de chimiothérapie est commencée avec Caryolysine - Oncovin - Natulan plus Solupred. Après la première cure il existe une leucopénie à 1600.

- Novembre 1978 A reçu trois cures de MOPP. Va bien mais la VS reste à 72 . On suspecte une polynévrite à l'Oncovin.

- Décembre 1978 à janvier 1979 Photonthérapie sur un volume de type mantelet par un champ antérieur médiastinal délivrant 34 Gy en 20 fractions et 29 jours.
Surdosage du creux sus claviculaire droite et du médiastin dans sa totalité pour atteindre des doses de 40 Gy.

- Mars 1979 à Mai 1979 Photonthérapie de l'étage sous diaphragmatique sur un volume de type Y inversé délivrant 17 Gy en 10 fractions et 11 jours puis interruption pendant trois semaines et reprise sur le même rythme pour atteindre la dose de 30 Gy . Puis surdosage des chaines lombo-aortiques jusqu'à 40 Gy.

.../...

La tolérance est médiocre, asthénie

Apparition d'un zona.

- Juin 1980 Reçoit sa 3ème cure de MOPP

Lymphographie normale

- Avril 1981 Bon état général VS à 25

Toujours en rémission complète de cette maladie de Hodgkin stade III A b.

Observation N° 31 ; Mr BO... M., 36 ans 78 A 486

Adressé en décembre 1978 par le service de Médecine II (Professeur PUTELAT) pour tumeur médiastinale antérieure et moyenne découverte sur les radiographies thoraciques pour le bilan d'un goitre lobaire droit.

A noter dans ses antécédents une cryptorchidie traitée chirurgicalement à l'âge de 8 ans. Il n'existe aucun signe clinique et en particulier aucun signe d'hyperthyroidie.

- Les radiographies et les tomographies pulmonaires révèlent une tumeur ronde de 7 cm sur 7 du médiastin antérieur et moyen débordant dans l'hémithorax gauche.

- L'angiocardiographie est normale.

- La scintigraphie thyroidienne révèle un nodule froid de lobe thyroidien droit.

- La bronchoscopie est normale.

- Le bilan biologique est normal.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 7 décembre 1978

Exérèse par thoracotomie.

Thoracotomie latérale gauche dans le 5ème espace. La plèvre est libre. Il existe dans le médiastin antérieur en regard du tronc de l'artère pulmonaire sur le péricarde une masse kystique de 8 cm de diamètre. Après isolement du nerf phrénique on extirpe cette masse. Le pédicule supérieur est manifestement au contact du thymus dont on extirpe une petite languette. Fermeture sur deux drains.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° H G 0066

Pièce opératoire de 5 cm de diamètre

Sur les multiples prélèvements effectués l'aspect histologique est celui d'un SEMINO-GONIOME DU THYMUS DES PLUS TYPIQUES

La tumeur se développe dans le thymus comme en témoigne la présence à sa périphérie de petits ilots de parenchyme thymique parsemés de corpuscules de Hassall.

.../...

Elle subit par ailleurs une fonte nécrotique pseudo-kystique qui s'avère habituelle dans les séminomes typiques.

A noter en outre sur l'un des fragments une glande para thyroide abérrante incluse en plein massif tumoral.

SUITES OPERATOIRES

Elles sont simples mais on note une surélévation diaphragmatique gauche qui nécessitera de la rééducation respiratoire.

L'examen des testicules est parfaitement normal (pas d'exploration chirurgicale).

La lymphographie est normale

l'Alphafoetoprotéine est le C.E.A sont normaux.

Radiothérapie sus diaphragmatique.

SUITES LOINTAINES

Juin 1979 Va bien

Le goitre lobaire gauche augmente un peu de volume. Le patient reçoit deux gouttes de Thyroxine.

Octobre 1979

Il existe une légère déviation trachéale et une petite gène mécanique à la déglutition.

Intervention le 25 octobre 1979 Professeur VIARD

Thyroidectomie totale droite.

L'histologie N° H G 8657 Docteur KNOPF révèle un adénome thyroidien de structure micro-vésiculaire.

JUIN 1981 VA BIEN.

Observation N° 32 Mme GE... J. 65 ans 78 A 503

Adressée en décembre 1978 par le service de réanimation de l'hopital général (Docteur BLETTERY) pour tumeur monstrueuse du médiastin.

Cette patiente est arrivée en urgence au SAMU il y a un mois en état d'asphyxie aigue avec arrêt circulatoire qui a été récupéré au cours de son transfert en ambulance. Elle est immédiatement intubée et mise en respiration assistée.

On pense que la décompensation respiratoire aigue que la patiente a présenté aurait été provoquée par une pneumopathie (bronchogramme aérique) sur certains clichés.

- Les radiographies révèlent une monstrueuse tumeur du médiastin envahissant le lobe supérieur gauche et refoulant très nettement le médiastin vers la droite. Par ailleurs il existe un épanchement pleural gauche.

.../...

- Fibroscopie : sténose presque totale de la lobaire supérieure gauche et une sténose des 2/3 de la lobaire inférieure gauche. Les biopsies sont négatives.

- Bilan biologique normal mais VS à 55 - 97. La patiente ne peut garder une autonomie respiratoire que de 10 minutes par jour.

INTERVENTION : Professeur VIARD le 21 décembre 1978

Tumorectomie de réduction + pneumonectomie. Thoracotomie gauche dans le 5e espace. Evacuation de un litre de liquide pleural.

Cette tumeur a envahi le lobe supérieur en totalité ainsi que le médiastin, le péricarde, le coeur est refoulé complètement du côté droit. Il est manifeste que la prudence voudrait que l'on arrête là les explorations. Néanmoins comme cette malade est en respiration assistée depuis un mois, il faut lui donner sa chance et c'est la raison pour laquelle on pousse l'exérèse au maximum.

Exérèse par morcellement de la tumeur en deux fois qui permet d'enlever pratiquement les 9/10e de cette masse tumorale. Cette exérèse entraine un suintement relativement important de sang noir qui est difficilement controlable . Malgré les transfusions le coeur devient peu à peu défaillant.

On tente de trouver le péricarde pour l'inciser et voir les possibilités d'exérèse. Manifestement on se rend compte que la tumorectomie de réduction a emporté le péricarde en pelant le myocarde et c'est le myocarde que l'on a sous les yeux lui même envahi par la lésion tumorale.

Arrêt cardiaque manifestement par anémie aigue.

On pratique une nécropsie du poumon et du coeur pour examen anatomo-pathologique.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Docteur KNOPF N° HG 6061

Pièce opératoire 1100 g

L'aspect histologique est celui d'un THYMOME envahissant à prédominance épithéliale.

Sur les prélèvements nécropsiques comprenant le coeur et les poumons, l'aspect histologique est celui d'un envahissement péricardique, périvasculaire et pleuro-pulmonaire par le thymome malin à prédominance épithéliale précédemment diagnostiquée.

Examen ultra-structural : Docteur JUSTRABO

Cette tumeur peut correspondre soit à un thymome indifférencié, soit à un carcinome anaplasique d'origine indéterminée.

.../...

Observation N° 33 , Mme CO... T. 47 ans 80 A 223

Adressée en mai 1980 pour tumeur du médiastin antérieur et inférieur de découverte fortuite à l'occasion d'un cliché thoracique demandé pour dépistage de tuberculose.

- Les radiographies pulmonaires révèlent une image homogène régulière du médiastin antérieur et inférieur.

- L'examen clinique est normal.

- Bilan biologique normal

INTERVENTION : Docteur MOLINE le 12 mai 1980

Exérèse par thoracotomie.

Thoracotomie droite dans le 5ème espace. La tumeur est développée sur la paroi latérale du péricarde, bien isolée du phrénique, de consistance pleine, hypervascularisée, évoquant macroscopiquement plus une lésion à point de départ thymique qu'un kyste pleuro péricardique. Exérèse monobloc sans problème particulier. Fermeture sur un drain.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur MICHIELS N° HH 4025

Pièce opératoire de 6 cm de diamètre

Capsule lisse qui parait respectée

Il s'agit d'un thymome à cellules lymphoides prédominantes.

Examen ultra-strutural : Professeur JUSTRABO.

Il confirme le diagnostic de thymome à cellules lymphoides prédominantes. Le tissu tumoral est essentiellement constitué de lymphocytes, petits, de type adulte, groupés en massifs denses parfois ponctués de quelques cellules lymphocytaires nécrosées. Les lymphocytes ont un noyau riche en hétérochromatine marginale. Leur cytoplasme est assez pauvre en organites.

Les éléments épithéliaux sont peu nombreux.

SUITES OPERATOIRES

Simples

SUITES LOINTAINES

Juillet 1980 - MAi 1981

Va bien - Radiographie normale.

.../...

Observation N° 34 ; Mme CA... A. 67 ans 80 B 329

Adressée en juin 1980 par le service de pneumo-phtisiologie (Professeur JEANNIN) pour une tumeur du médiastin antérieur et moyen responsable d'un syndrome cave supérieur.

Le début des troubles remonte à la mi-mai ou la patiente a présenté un syndrome cave supérieur avec oedème du visage , dysphonie et dysphagie par intermittence.

Il n'existe pas d'atteinte de l'état général, pas de symptomatologie pulmonaire. On note seulement une raucité de la voix.

- Les radiographies révèlent une opacité du médiastin antérieur s'étendant à l'étage moyen et supérieur débordant à droite et à gauche du sternum.

- La phlébographie montre une obstruction complète du tronc veineux inominé et du tronc veineux brachio-céphalique, il existe de nombreuses collatérales, apparemment la veine cave supérieure est libre.

- La bronchoscopie est normale. Pas de paralysie récurrentielle.

- L'endoscopie oeso-gastro-bulbaire est normale.

- La scintigraphie thyroidienne élimine un goitre plongeant.

- Le bilan biologique est normal VS 15 - 38.

- Le médullogramme est normal.

Sous Calciparine le syndrome cave supérieur régresse, la patiente est en parfait état général.

INTERVENTION : Docteur CHEVILLOTTE le 16 juin 1980

Biopsie par thoracotomie.

Thoracotomie droite dans le 4ème espace. Il existe une volumineuse tumeur, ferme à la palpation,située au dessus de la crosse de l'azygos et développée surtout à la partie antérieure du médiastin principalement en avant de la veine cave, celle-ci étant réduite à un mince conduit fibreux d'environ 1 cm de diamètre. Cette masse tumorale adhère également au lobe supérieur et s'étend assez loin vers le bas. Biopsie d'une adénopathies située devant la crosse de l'azygos et biopsie en pleine masse. Fermeture sur deux drains thoraciques.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE : Professeur JUSTRABO N° HH 5019

Examen ultra-structural.

Les données permettent de retenir le diagnostic de tumeur thymique à contingent épithélial quasi exclusif, le caractère bénin ou malin de cette prolifération ne peut être apprécié par l'étude ultra-structurale.

.../...

Compte tenu des données cliniques et des constatations opératoires, on peut suspecter l'existence d'un carcinome thymique.

SUITES OPERATOIRES

Simples

SUITES LOINTAINES

On propose un traitement chimiothérapique et de la radiothérapie.

Un scanner médiastinal est effectué afin de préciser les contours exacts de la tumeur et de son volume pour bien délimiter le champ de rayonnement.

Juillet 1980 - 1ère cure de chimiothérapie.

J 1 Adriamycine
J 2 VEHEM 26
J 3 - J4 ENDOXAN et une corticothérapie dégressive de J3 à J 9. Mais altération de l'état général, présence d'une plaie nécrotique du bras gauche secondaire à la perfusion d'antimitotique font surseoir à la 2ème cure

Septembre 1980

Radiothérapie médiastinale et des aires sus-claviculaires Elle reçoit 20 Gy en 5 fractions et 4 jours moyennement supportée ; mais bon résultat sur le syndrome cave supérieur et sur la masse tumorale.

Octobre 1980

Apparition de métastases ostéolytiques hyperalgique du rachis dorsal et du grill costal gauche. Irradiation par télécobalto-thérapie par un champ postérieur délivrant 30 Gy en 6 fractions et 7 jours avec un bon résultat fonctionnel.

La corticothérapie est stoppée car il existe des héma-témèses et des mélénas.

14 mars1981 Décès.

FREQUENCE

FREQUENCE

I - FREQUENCE ABSOLUE

Les tumeurs du thymus sont rares.

Leur fréquence absolue est diversement appréciée : 0,2 % à 1,5 %.

SYMMERS (1932) (207) dans sa statistique portant sur 17000 autopsies, en relève 25 cas.

II - FREQUENCE DES TUMEURS DU THYMUS PAR RAPPORT AUX TUMEURS DU MEDIASTIN

- Durant la première décennie de la chirurgie thoracique (1940-1950) les tumeurs thymiques apparaissent comme représentant 3% des tumeurs du médiastin.

- En 1955, RIBET (180) écrivait "les tumeurs thymiques occupent une place modeste parmi les tumeurs du médiastin : 7%".

- Actuellement elles représentent presque 25% des tumeurs du médiastin opérées, ce sont pour la plupart des auteurs les plus fréquentes des tumeurs du médiastin.

Cette augmentation pourrait être expliquée par un meilleur dépistage et par la chirurgie systématique actuellement.

Explications non retenues par RIBET (180)

dont la cause lui paraît "plus profonde et plus inquiétante".

Fréquence des tumeurs du thymus par rapport aux tumeurs du médiastin

	Tumeurs du médiastin	Tumeurs du thymus	%
BARIETY	3033	280	9,3%
SANTY	222	34	15%
RENAULT	705	220	31,2%
CORNET 1969	152	52	33%
NEGRE 1969	210	42	20%
LE BRIGAND 1976	742	142	19,1%
RIBET 1979	260	85	32,7%
LUOSTO 1978	208	22	10%
ESCHAPASSE	240	50	21%
WYCHULIS 1971 Mayo Clinic	1064	225	21%
Notre série 1980	217	29	13,4%

Dans notre série ce sont les goitres endothoraciques que l'on rencontre le plus fréquemment (38,2%).

Tumeurs du médiastin

Auteurs	T. thymiques	T. nerveuses	T. thyroïdiennes	dysembryomes hétéroplastiques	Dysembryomes homoplastiques				lympho-hémato-sarcomes	lipomes lipo-sarcomes	diverses bénignes	diverses malignes	total
					broncho-géniques	digestifs	coeloniques	hémo-lymphatiques					
Centre chirurgical Marie Lannelongue	142 19%	111 15%	110 15%	71 9,6%	48 6,5%	2	36 4,9%	7	115 15,5%	?	47	53	742
WYCHULIS (Mayo Clinic)	225 21%	212 20%	56 5,3%	106 10%	54 5%	29 2,7%	72 6,7%	5	107 10%	21	98	50	1064
Notre série	29 13,4%	11 5%	83 38,2%	5	11 5%	2	12 5,5%	1	19 8,7%	5	19	20	217

III - FREQUENCE DES THYMOMES PAR RAPPORT AUX TUMEURS DU THYMUS

Les classifications des auteurs n'étant pas toujours les mêmes, il est parfois difficile de recenser ces statistiques.

En moyenne les tumeurs du thymus sont une fois sur deux des thymomes lympho-épithéliaux.

Fréquence des thymomes par rapport aux tumeurs du thymus

	Tumeur du thymus	Thymomes	%
CORNET 1969	52	32	61%
LE BRIGAND 1976	142	123	86,6%
NEGRE 1969	42	19	45%
GALY 1970	233	199	85,4%
MARY 1973 Congrès chirurgie	764	452	59%
RENAULT 1975	220	84	38,2%
LATTES 1962	107	88	82,2%
Notre série	29	21	72,4%

IV - FREQUENCE PAR RAPPORT AU SEXE

- Elles sont classiquement plus fréquentes chez la femme, environ 55 à 60% des cas.

- Nous retrouvons dans notre série 20 femmes (dont 5 myasthénies sans tumeur) et 14 hommes, soit 58,8% de femmes, mais pratiquement une égalité en cas de tumeur du thymus (15 femmes, 14 hommes).

V - FREQUENCE PAR RAPPORT A L'AGE

- Les tumeurs du thymus sont beaucoup plus le fait de l'adulte d'âge moyen que celui de l'enfant, dans la proportion de 9 à 1.

- RENAULT (179) sur 220 tumeurs du thymus retrouve 16 enfants dont 8 présentent une dystrophie thymique (kyste ou lipothymome). L'âge moyen des thymomes est de 45 ans, lorsqu'il s'agit d'un Hodgkin thymique il s'abaisse à 28 ans et pour les lympho-sarcomes du thymus à 26 ans.

- Dans notre série comprenant 5 myasthénies sans tumeur, nous constatons

AGE	Hommes 14	Femmes 20	Total
11 à 20	1	3	4
21 à 30	3	3	6
31 à 40	3	4	7
41 à 50	3	5	8
51 à 60	3	0	3
61 à 70	1	3	4
71 à 80	0	2	2

- Notre patiente la plus jeune avait 15 ans. Il s'agissait d'une myasthénie sans tumeur thymique, l'âge moyen de nos 5 patients présentant une myasthénie sans tumeur était de 22 ans.

- Nos patients les plus âgés (71 ans) dans deux cas (obs. n°1 et n°26).

- L'âge moyen sans comptabiliser les sujets myasthéniques sans tumeur du thymus est de 45 ans.

VI - FREQUENCE DES TUMEURS BENIGNES ET MALIGNES

Différemment appréciée selon les séries, BATATA (11) retrouve 33% de tumeurs bénignes pour 67% de tumeurs malignes. LE BRIGAND (109) trouve 50% de tumeurs bénignes - de même que MARY (138) au Congrès de Chirurgie de 1973.

Dans notre série, nous avons 10 tumeurs bien encapsulées et 19 malignes (65,5%).

EXPRESSIONS CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE

EXPRESSION CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE DES TUMEURS DU THYMUS

I - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES

Le diagnostic d'une tumeur de la loge thymique se pose essentiellement dans trois circonstances différentes.

A) A la suite d'un examen radiologique systématique

- Cette éventualité est la plus fréquente et représente pour divers auteurs 50 à 60% des cas.

- Dans notre série, sur 34 tumeurs thymiques 12 ont été découvertes par dépistages systématiques à l'occasion d'un examen radiologique fortuit ou d'un dépistage annuel.

- Nous n'y avons pas associé trois cas découverts lors d'un bilan thyroïdien, cas que nous envisagerons plus loin (obs. n°3 - 6 - 31).

B) Dans 20 à 50% des cas, c'est un syndrome de souffrance médiastinale qui attire l'attention et fait découvrir une tumeur du thymus.

1°) Il peut s'agir de manifestations mineures à type de gêne respiratoire volontiers exagérée par le décubitus dorsal, de toux, de douleurs thoraciques diverses prenant parfois un aspect franchement cardiologique (pseudo-angor,

troubles du rythme).

Nous en avons deux cas mais sans manifestation cardiaque (obs. n°4 et 23).

2°) Mais notons aussi des signes de compression médiastinale majeure

- Compression de la veine cave supérieure :

. dont le début est ici en général lent et insidieux. Les signes de début sont souvent discrets (boursouflure des paupières, petits oedèmes de la face le matin au réveil (dilatation des veines sub-linguales), font que la prise de la pression veineuse centrale, examen facile, apporte souvent une aide appréciable à un diagnostic de début.

. Le diagnostic est, certes, sans problème lorsque le tableau de compression cave est franchement instable avec sa cyanose, son oedème (parfois important, en pélerine), sa circulation collatérale, chez un patient se plaignant de céphalées plus ou moins intenses.

5 de nos observations entrent dans ce groupe (obs. n° 13 - 14 - 21 - 27 - 34).

- Les compressions lymphatiques sont plus rares mais possibles.

- Les compressions nerveuses touchant le récurrent (voie bitonale : obs. n° 13) et le phrénique (ascension de la coupole diaphragmatique (2 cas) sont parfois présentes (obs. n° 15 et n° 28).

- Les manifestations oesophagiennes ne s'observent qu'en cas de développement tumoral considérable dans le sens

antéro-postérieur (obs. n° 4, thymome de 1100 gr).

- Plus rarement, enfin, c'est une complication de voisinage qui est révélétrice, elle surajoute son expression à celle de la tumeur (infection broncho-pulmonaire 4 cas, obs. n° 15 - 25 - 26 - 32), réaction péricardique 1 cas, obs. n° 13.

Si ces signes de compression doivent faire craindre la malignité, ce n'est pas systématique. Seul le gros volume d'une tumeur thymique peut entraîner de telles manifestations et nous verrons plus loin que c'est seulement la macroscopie qui permet de conclure quant au caractère invasif ou non.

3°) Enfin dans 15 à 20% des cas, c'est une association morbide qui révèle la tumeur thymique.

- Pour certains auteurs, cette fréquence serait supérieure à 30%.

- A côté de la myasthénie, qui est la plus fréquente, il faut citer les anémies erythroblastopéniques, le lupus érythémateux disséminé, l'agammaglobulinémie, le syndrome de Gougerot Sjögren etc... qui conduisent à rechercher de principe une tumeur thymique.

- Dans notre série, sur six patientes myasthéniques, une seule présentait un thymome associé d'ailleurs à une érythroblastopénie (obs. n° 1). Nous comptons une autre érythroblastopénie (obs. n° 8), une dermatose (obs. n° 20), trois problèmes thyroïdiens (obs. n° 3 - 6 - 31) dont deux hyperthyroïdie (obs. n° 6 et obs. n° 29).

- Le problème de ces associations morbides sera envisagé dans un chapitre suivant.

CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

	Tumeur bien encapsulée	Tumeur envahissante	Thymus normal (myasthénie)	Total
Découverte Rx	6	6		12
Syndrome cave sup.		5		5
Syndrome médiastinal		2		2
Pathologie pulmonaire	1	3		4
Myasthénie			5	5
Erythroblastopénie	2			2
Dermatose		1		1
Hyperthyroïdie		1		1
Nodule thyroïdien	1	1		2

II - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Pour inventorier de façon satisfaisante une tumeur de la loge thymique, on dispose de plusieurs examens.

A) La radiographie standard

- Comme pour toutes les autres tumeurs du médiastin, c'est un examen indispensable.

- C'est souvent (50 à 60%) le moyen de découvrir une tumeur du médiastin antérieur, et c'est, de toutes façons, la première investigation à entreprendre avant les autres signes de découverte (compression médiastinale, myasthénie, etc...).

- Il faut savoir que le thymus est un organe dont l'étude radiologique est difficile ; en effet, faiblement opaque, il tranche mal sur les organes avoisinants, son siège médiastinal antérieur rend son exploration aléatoire tant qu'il n'atteint pas latéralement un certain volume puisqu'il reste longtemps caché par le sternum, et masqué par la superposition du rachis, de l'axe aérodigestif et du pédicule vasculaire de la base du coeur.

1°) La radioscopie n'a qu'un intérêt limité bien qu'elle joue un grand rôle dans le dépistage de ces tumeurs, elle fournit par ailleurs un aspect dynamique permettant d'apprécier la mobilité de la tumeur avec la respiration et la déglutition (non ascensionnant à la déglutition), de rechercher le caractère non battant, enfin d'apprécier la mobilité du diapphragme (paralysie phrénique éventuelle).

2°) Les examens radiographiques comprendront un cliché thoracique de face et de profil en haute tension, un cliché thoracique de face, pénétré, permettant de visualiser les lignes médiastinales.

Pour plus de précision, on pourra pratiquer des clichés obliques souvent évocateurs mais d'interprétation délicate, des tomographies faites en incidences frontales et sagitales.

3°) Un court rappel d'anatomie macroscopique permet de comprendre et d'en déduire les aspects radiologiques rencontrés.

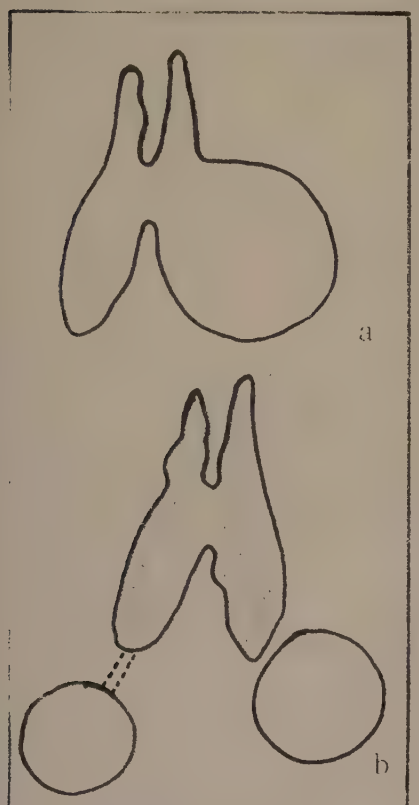
- La forme la plus simple et la plus typique est le thymome "en boule" de petit et de moyen volume, il a :

a) l'aspect d'un petit "fibrome" de teinte grisâtre, entouré d'une capsule fibro-conjonctive nette. Sa dimension va de 2 à 3 cm de diamètre jusqu'à 15 ou 20 cm. Il est parfois un peu bosselé.

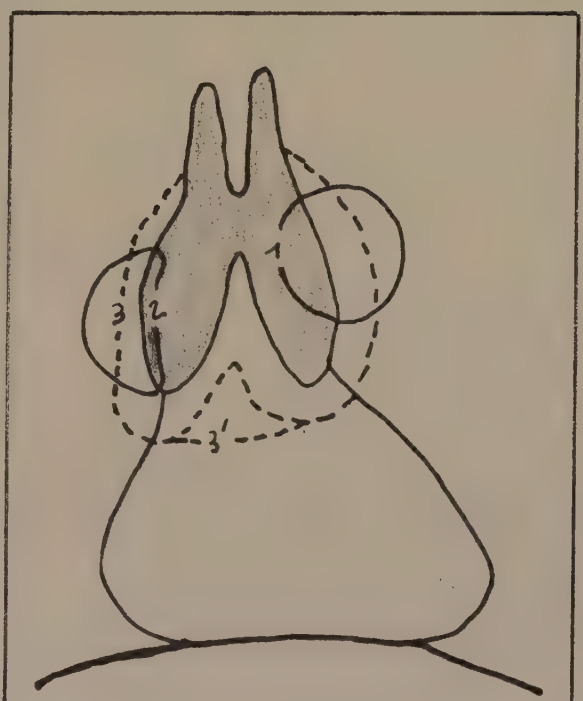
b) le développement du thymome par rapport au thymus se fait de façon variable

- tantôt dans le thymus lui-même. C'est la majorité des cas, le plus souvent aux dépens de la partie thoracique d'un des lobes se développe le thymome, soit en position déclive, soit en position moyenne, plus rarement aux dépens de l'isthme, ou des deux lobes thoraciques à la fois, ou d'une corne vésicale.

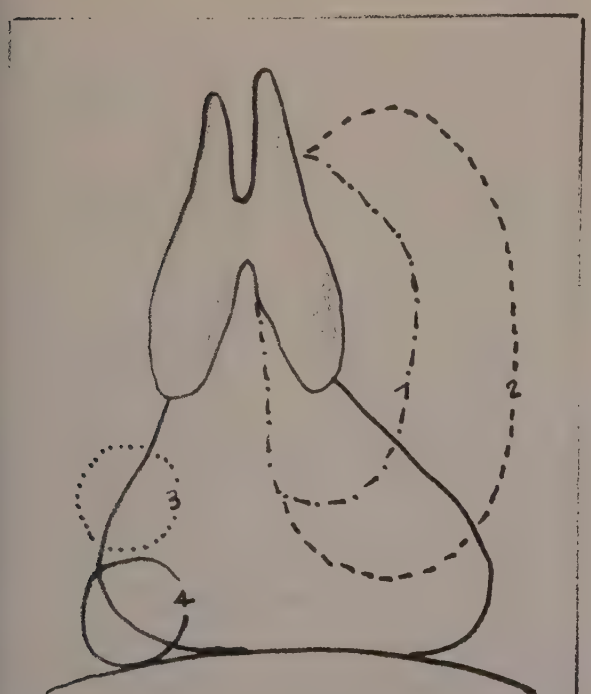
- Parfois il intéresse tout le thymus, donnant une masse tumorale plus ou moins bosselée, conservant en général une morphologie d'ensemble bilobée, cette



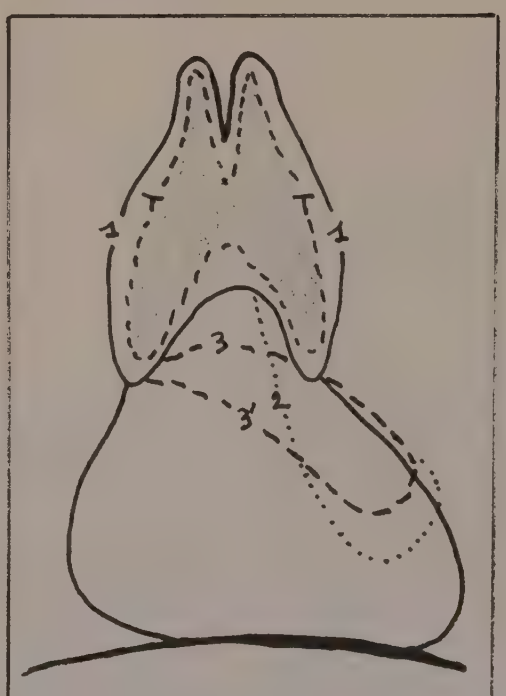
a- thymome du thymus
b -thy. indépendant juxta thymique ou ectopique



1- thymome rond type
2- thymome aplati
3- thymome du thymus (uni ou bilatéral), massif (3,3')



1- Gros thymome
2 - thymome géant
3 et 4- thymome ectopique



T- limites normales du thymus
1- Thymome plat (unilatéral) en chape (bilatéral)
2- Glissement d'un des lobes
3-3' Effacement de la lobulation

masse reste unie le plus souvent au tronc veineux innominé par des veines thymiques, ce qui permet le diagnostic.

- Tantôt, le thymome se développe à côté d'un thymus normal.

- En général, à côté d'un lobe thoracique souvent rattaché par une bandelette fibreuse, mais il peut être complètement isolé : c'est le thymome ectopique pouvant glisser jusqu'au diaphragme et siégeant dans l'angle cardio-phrénique droit (deux observations n° 26 et 33).

Notons enfin de rares exceptions où le thymome est découvert dans le médiastin postérieur (obs. n° 16).

De ce bref rappel découlent les aspects radiologiques habituellement rencontrés et que l'on peut séparer en :

- caractères morphologiques
- caractères topographiques
- aspects particuliers.

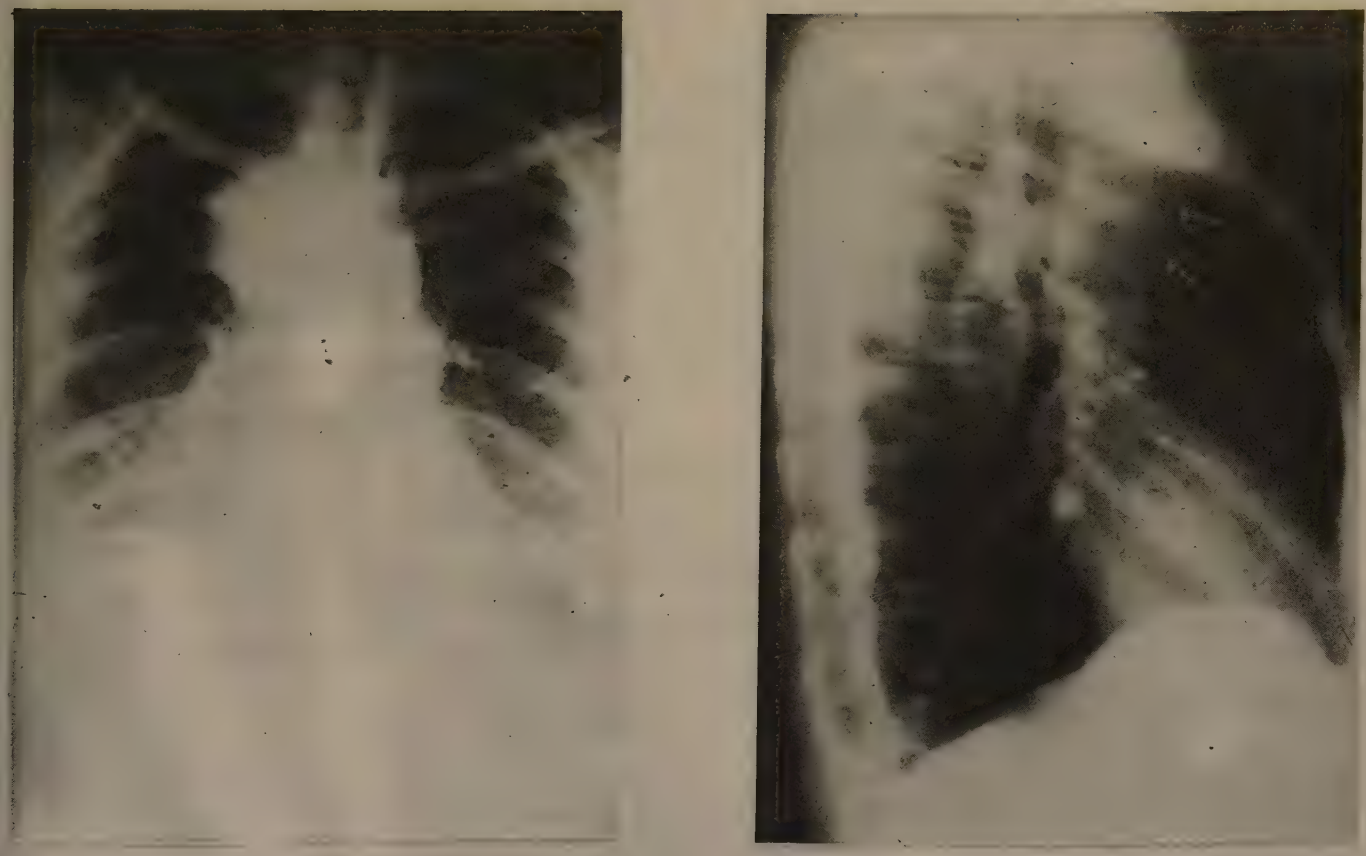
4°) Les caractères morphologiques

- Il s'agit en général d'une opacité, homogène, plus ou moins dense, bien limitée.

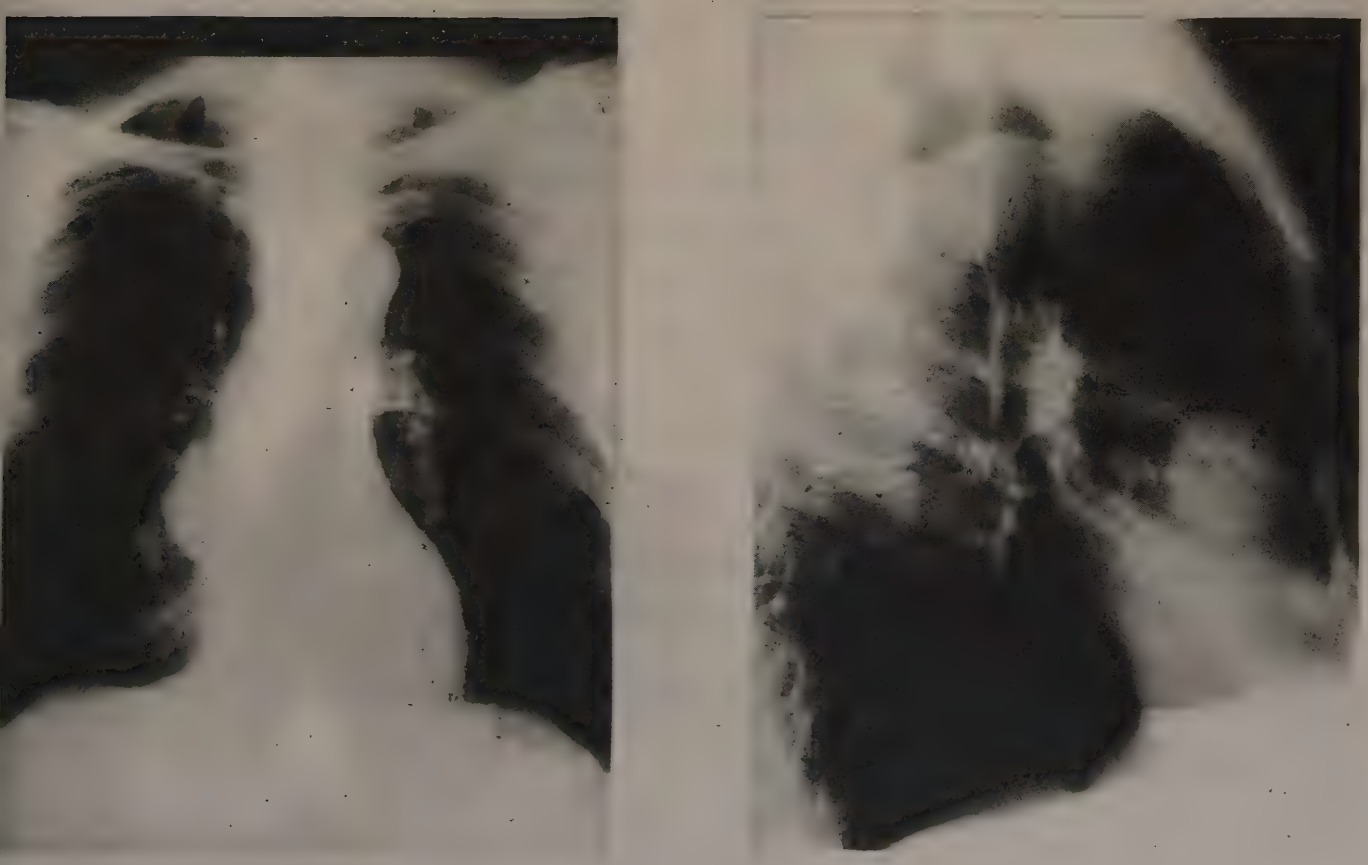
- La densité est habituellement comparable à celle de l'ombre cardio-vasculaire.

- Les contours sont assez nets, bien limités, fréquemment curvilignes, donnant parfois un aspect polycyclique évocateur d'adénopathie.

- Comme on vient de le voir, les dimensions



TUMEUR ANTERO SUPERIEURE



TUMEUR ANTERO MOYENNE

sont assez variables, il peut en exister de très volumineux, intéressant toute la glande et empiétant de chaque côté sur les champs poumonaires. Inversement, il peut exister de tous petits thymomes, à la limite de la visibilité et nécessitant des investigations plus précises. Entre les deux, notons les thymomes de dimensions moyennes intéressant l'un ou l'autre lobe, débordant sur l'un ou l'autre champ pulmonaire.

- De profil, ils donneront une opacité triangulaire à base postéro-supérieure et à sommet antéro-inférieur. Ce sont ceux qui donnent le plus souvent le "signe de l'encoche" séparant la tumeur thymique de la masse cardio-vasculaire.

5°) Les caractères topographiques

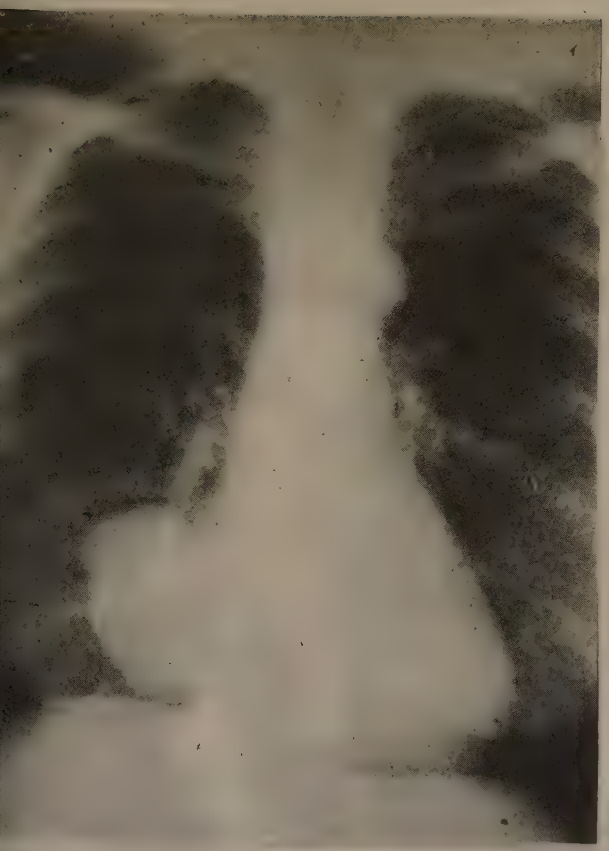
- Il s'agit en général d'une tumeur du médiastin antérieur, siégeant entre sternum et la masse cardio-vasculaire, intéressant le plus souvent l'étage supérieur (43%) ou moyen (50%), parfois s'étendant jusqu'à l'étage inférieur (7%) BATATA (11).

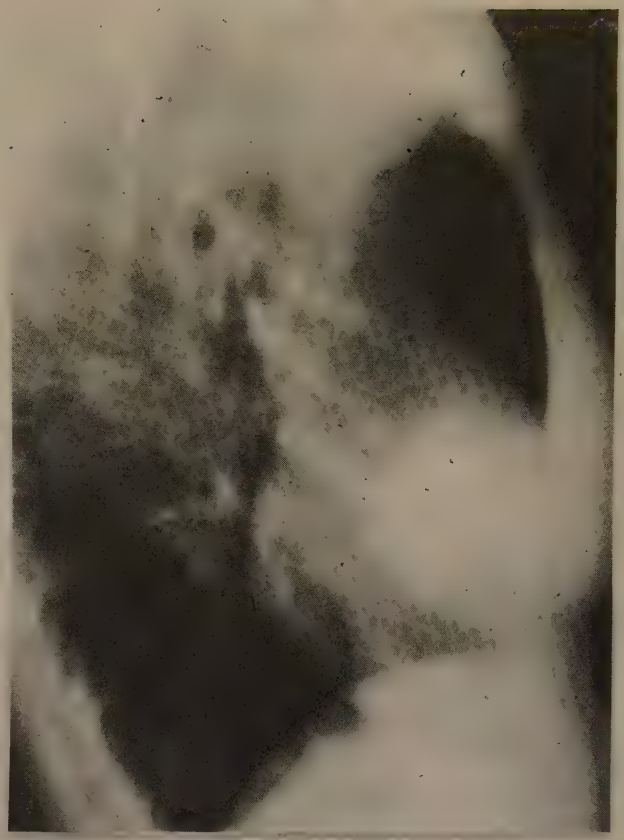
- Médian, il peut de face ne pas déborder l'ombre cardio-vasculaire, mais le plus souvent son volume important fait qu'il empiète sur l'un, l'autre ou les deux champs pulmonaires et ceci d'une façon le plus souvent asymétrique.

- On a vu plus haut que l'opacité tumorale pouvait siéger dans d'autre compartiment.

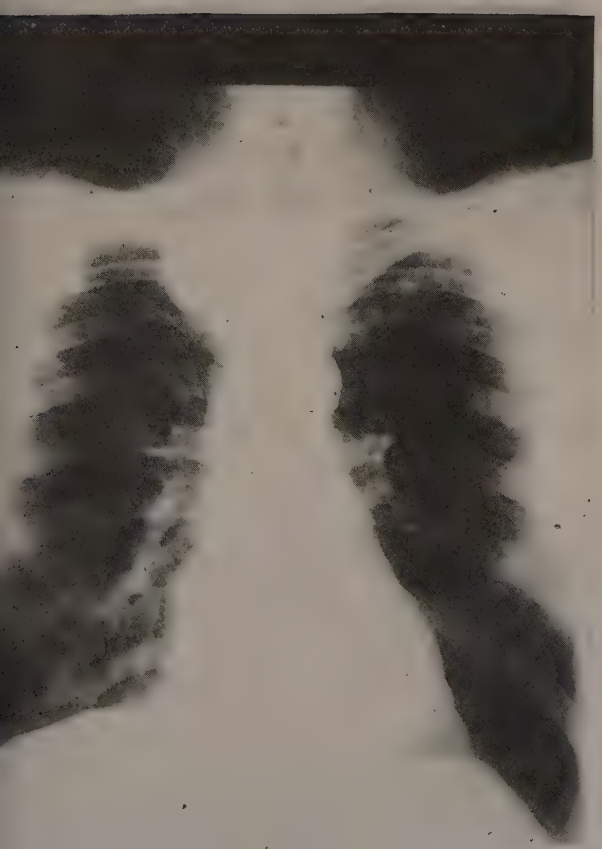
. Dans le médiastin postérieur (obs. n°16) il évoque d'emblée un neurinome.

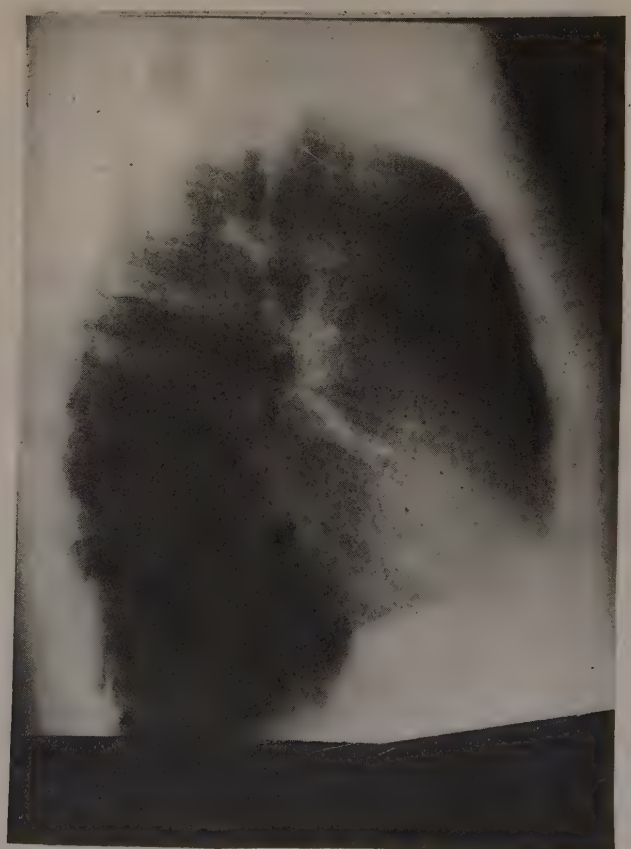
. Enfin un thymome ectopique, ayant glissé





TUMEUR ANTERO-INFERIEURE





TUMEUR POSTERO-SUPERIEURE

dans l'angle cardio-phrénique droit évoquera plutôt un kyste pleuro-péricardique ou une hernie de la fente de Larrey (obs. n° 26 - 33).

6°) Les caractères particuliers

a) Les critères de malignité

- En pratique il apparaît très difficile de dire de façon formelle si telle ou telle tumeur de la loge thymique est maligne ou bénigne.

- Certains auteurs ont essayé (BROWN - 26-, BATATA - 11-) à partir de leurs séries de déterminer des critères de bénignité et de malignité. Le volume du thymome, sa limitation, l'association à des pathologies particulières ne sont pas des arguments formels en faveur de la malignité.

- On peut retenir trois éléments qui sont fortement évocateurs de malignité

. l'apparition de tumeurs annexes, autour de la masse principale, dans le poumon, la paroi thoracique, voire au niveau du cou.

. l'existence de signes de compression (veineuse, lymphatique ou nerveuse).

. enfin l'apparition, encore que cela ne soit pas formel d'un épanchement pleural.

- En fait il faut essentiellement retenir comme critère de malignité et nous y reviendrons, le caractère invasif à l'examen macroscopique.

b) Les calcifications

- Bon nombre des tumeurs médiastinales peuvent présenter des calcifications.

Seulement 6% des thymomes en présentent alors que c'est plus fréquent au niveau d'autres tumeurs

33% pour les granulomes inflammatoires
21% pour les dysembriomes hétéroplasiques
16% pour les goitres
6% pour les dysembriomes homoplasiques.

- Dans les thymomes, elles peuvent se présenter de deux façons

. Le plus fréquemment, il s'agit de petites masses denses intra-parenchymateuses irrégulières.

. Parfois il s'agit d'un liseré fin entourant la tumeur, ce dernier aspect n'est pas synonyme de kyste, il se rencontre aussi bien sur un thymome plein.

- La présence de calcifications n'apporte rien quant à la prédiction du caractère bénin ou malin.

- Enfin quand il existe des calcifications dans un thymome, il est souvent associé à une myasthénie.

- Nous avons une observation (n° 9) présentant des calcifications ; il s'agissait d'un hodgkin à localisation thymique.

c) Les aspects inhabituels

1- Gros thymomes et thymomes géants

- Quand la tumeur dépasse 15 à 20 cm on

parle de gros thymome, elle occupe généralement deux étages du médiastin antérieur, parfois trois mais sans trop empiéter sur les champs pulmonaires.

- En dehors du volume, leur aspect morphologique est semblable au thymome plus petit, toutefois c'est certainement à leur sujet que l'on peut plus facilement faire un pronostic quant à leur nature bénigne ou maligne (limites floues, apparemment envahissant : poumon, hile).

- Nous avons quatre observations (n° 3 - 9 - 27 et 34).

- A un degré au-dessus, on trouve les thymomes géants, qui en plus d'occuper les trois étages médiastinaux antérieurs empiètent très largement sur un champ pulmonaire.

Toujours dans le médiastin antérieur, ils repoussent en arrière tous les éléments thoraciques.

Pour LE BRIGAND (109), tous ces thymomes géants étaient devenus invasifs (péricarde, poumon, tronc innominé).

Bon nombre de ces thymomes géants sont bordés de tumeurs satellites, dont la taille est des plus variables (cinq observations, n° 4 - 6 - 15 - 25 et 32).

2- Thymomes kystiques

Si les kystes sont fréquents à la coupe d'un thymome, on en trouve rarement creusés d'une grande cavité kystique. Pour LE BRIGAND (109), si l'intérieur de cette cavité est proliférant, si son contenu est sanglant, il le classe comme thymome invasif.

Ce n'est en fait que sur la pièce macroscopique que l'on peut voir la nature kystique ou non.

3- Thymomes plats et thymomes en chape

- Quand le thymome se développe aux dépens d'un seul lobe ou des deux, il prend parfois la forme d'une "plaque" tumorale, glissant "comme une coulée de lave", sur le péricarde.

- Unilatéraux, ils sont dits plats, bilatéraux en chape donnant sur la radiographie de face le classique aspect du " Fez musulman coiffant l'ombre cardiaque".

- Mis à part cet aspect particulier, rien ne les différencie des autres formes.

4- Thymomes diffus

- Ce sont en général des thymomes invasifs qui se présentent comme une volumineuse tumeur du médiastin supérieur, dans laquelle il est impossible de trouver le thymus.

- Macroscopiquement, cette forme est plus évocatrice d'un hématosarcome que d'un thymus.

C'est dans ce groupe qu'on observe le plus fréquemment des critères microscopiques de malignité.

5- Les thymomes médiastinaux cervicaux

- Ils sont très rares. Il peut s'agir soit d'un thymome typique, haut situé, plus ou moins volumineux.

- Parfois il s'agit d'un thymome diffus

dont les limites débordent l'orifice thoracique supérieur (obs. n° 4 et 21).

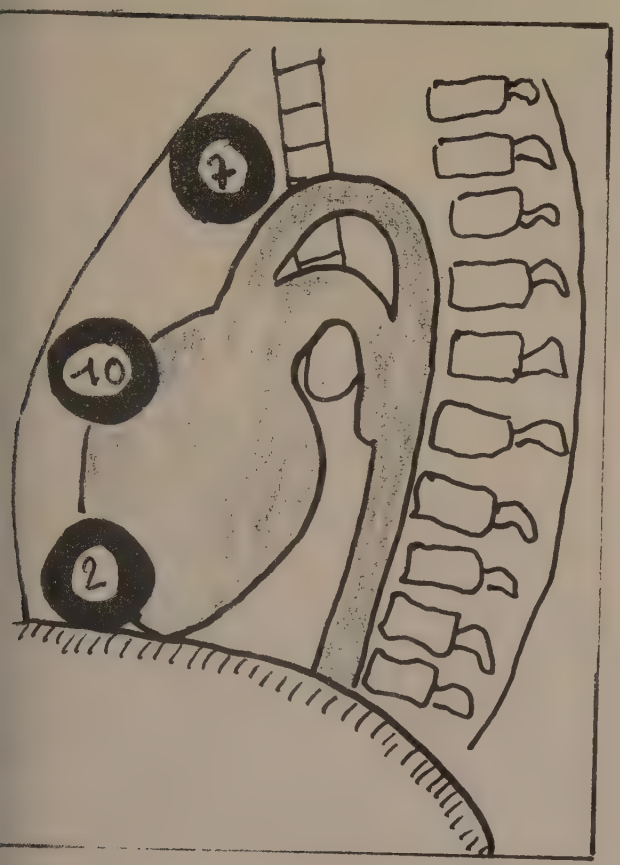
- Les formes cervicales pures, se présentant comme une adénopathie cervicale sont exceptionnelles.

6- Les petits thymomes

- Il est de petits thymomes, invisibles sur la radiographie pulmonaire, c'est le plus souvent, dans le cadre d'une myasthénie, pour laquelle une indication de thymectomie a été posée, que l'on découvre un petit thymome de 15 à 20 mm de diamètre, siégeant dans un lobe. LE BRIGAND (109) en retrouve 8 cas en 1975 sur 58 thymomes de myasthéniques.

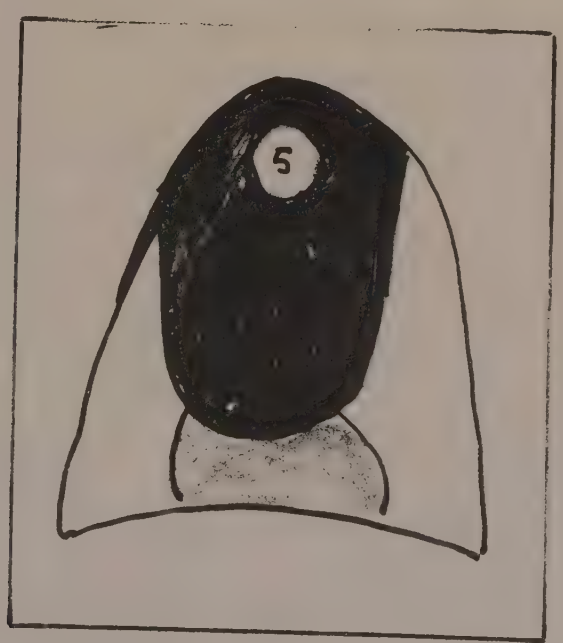
- Ces petits thymomes ont dans près de la moitié des cas, un caractère invasif.

REPARTITION DES TUMEURS DU THYMUS



Etage antérieur

Etages antérieur et postérieur



Tout le médiastin

LOCALISATION RADIOLOGIQUE

	Tumeur encapsulée 10	Tumeur invasive 19	Total
Médiastin antérieur			
1) Etage supérieur	3	4	7
1 + 2		4	4
2) Etage moyen	5	5	10
2 + 3			
3) Etage inférieur	2		2
Tout le médiastin		5	5
Médiastin postérieur et supérieur		1	1
Latéralisation G	3	7	10
Latéralisation D	5	6	11
Médian	2	1	3
Epanchement pleural		2	2
↗ coupole diaphragmatique		2	2

B) Les autres explorations

Parmi les autres investigations envisageables, si besoin, il en est deux catégories :

. celles qui ne sont pratiquement plus ou peu utilisées sauf cas exceptionnel

. celles qui sont et seront utilisées de plus en plus.

1°) En désuétude

a) Le pneumomédiastin

qui consistait à injecter 500 à 600 cc d'air dans le médiastin antérieur, par voie directe, en général sus et rétro-sternale, mise au point par BARIETY et COURY (10) est complètement abandonné actuellement.

b) Les opacifications veineuses

. La phlébographie cave, n'a qu'un intérêt devant un syndrome compressif cave en montrant le lieu de l'obstruction, son type, son importance et le degré de collatéralité. Elle est le seul moyen de distinguer compression et invasion dans les syndromes veineux et elle est en avance sur les signes cliniques.

En dehors du syndrome cave supérieur, elle permet aussi de faire dans les cas litigieux le diagnostic différentiel avec les tumeurs vasculaires.

Nous l'avons pratiquée 7 fois (obs. n° 14 - 18 - 19 - 25 - 28 - 31 et 34).

Dans deux cas il existait un syndrome cave supérieur (obs. n° 14 et 34), le tronc veineux innominé était oblitéré dans les deux cas et la veine cave supérieure libre.

. La phlébographie des veines thymiques

- Comme nous l'avons vu en anatomie, il existe le plus souvent un réseau de drainage principal unique allant à la veine brachio-céphalique gauche permettant ainsi le cathétérisme sélectif de la veine thymique principale de KEYNES.

- Cette technique, apparemment facile, moins dangereuse qu'un pneumo-médiastin ou qu'une artériographie sélective des mammaires internes est, en fait, peu utilisée du fait des résultats très variables.

- Elle permet parfois de découvrir ou de confirmer l'existence d'un petit thymome.

- Elle n'est hélas pas toujours réalisable (cf obs. n° 24).

c) Les explorations scintigraphiques

- Les scintigraphies thymiques à la Sélénométhionine (TOOLE -211-) ont un intérêt très restreint actuellement.

- Par contre, si la tumeur médiastinale antérieure n'apparaît pas comme une évidente tumeur thymique, on se doit d'éliminer un goitre thoracique.

- Il faut donc, avant toute exploration iodée, pratiquer une scintigraphie thyroïdienne avec balayage médiastinal, mais il ne faut pas perdre de vue que seulement 30% des goitres thoraciques fixent le produit radioactif (Technetium 99).

2°) D'avenir

- La tomodensitométrie du médiastin paraît devoir être une investigation intéressante dans les tumeurs médiastinales.

- Les études, jusqu'à présent trop peu nombreuses, ne permettent pas de se faire une idée exacte de l'importance de cet examen dans l'investigation des tumeurs thymiques.

- Pour BROWN R. et al. (26) il y a peu de doute que cette technique apporte des renseignements complémentaires impossible à obtenir par d'autres méthodes.

- Par contre MINK J.H. (145) sur 40 tomodensitométries du médiastin antérieur

. élimine 4 faux positifs sur les films standards

. confirme 27 masses vues sur les radiographies standards

. découvre 9 anomalies non détectées par la radiographie.

- Au niveau des tumeurs thymiques, il semble que la tomodensitométrie apporte des éléments de valeurs quant à leur forme, leur taille, leur localisation, leur rapport vasculaire et même le caractère invasif (AITA J.F. -1-, MINK J.H. -145-).

- L'intérêt est d'autant plus important, chez un sujet myasthénique pour lequel on suspecte un thymome, non évident après les investigations standards.

- MINK (145) a exploré 6 sujets myasthéniques

suspects d'être porteurs d'un thymome et tous ont subi une intervention dans les quatre semaines qui suivaient. Au terme de cette étude, il fait plusieurs remarques :

. la tomodensitométrie thoracique confirme pleinement la notion de tumeur seulement suggérée sur les explorations standards.

. dans 3 cas sur 5, elle donne des informations précises, débouchant directement sur la conduite à tenir et le pronostic.

. elle aurait un intérêt dans la détection de thymome de taille très petite, moins de 1,5 à 2 cm.

III - EN CONCLUSION

Actuellement avec la clinique, les examens radiologiques standards et la tomodensitométrie, le diagnostic d'une tumeur thymique bénigne ou maligne peut être fortement suspecté. Néanmoins l'exérèse chirurgicale doit être systématique et c'est en définitif la thoracotomie et l'anatomo-pathologie qui solutionnent les problèmes, tout en se souvenant que devant les difficultés souvent rencontrées par l'anatomo-pathologie, c'est bien fréquemment le chirurgien devant l'aspect macroscopique de la tumeur qui juge de son caractère de malignité.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES

- C'est un chapitre qui prendra de plus en plus d'ampleur, vu le rôle du thymus dans les mécanismes de réaction immunitaire, vu le nombre grandissant d'association d'un thymus pathologique à une maladie plus ou moins auto-immune, vu le rôle du thymus dans de nombreuses circonstances (infection, vieillissement, transplantation, carcinogenèse, malnutrition).

- C'est pourquoi LE BRIGAND (109)pense "qu'il aurait intérêt à définir un protocole de tests, car même si leurs résultats ne débouchent guère actuellement sur des conclusions valables (ils sont même parfois contradictoires !) ils peuvent avec l'évolution des faits et des idées, prendre dans l'avenir une grande valeur rétrospective".

- Bien entendu les examens courants qui préludent à toute décision chirurgicale thoracique et parmi lesquels les examens fonctionnels respiratoires sont absolument obligatoires.

- Les autres examens les plus pratiques sont la recherche "d'auto-anticorps", notamment auto-anticorps anti : thyroïdien, muscle strié, récepteurs pour l'acétylcholine, thymus, lymphocytes, antigènes nucléaires.

- On peut également pratiquer divers tests :

. tests de sensibilité cutanée (tu-

berculine trichophytine, candidine, streptokinase etc ...)

. test de transformation lymphoblastique (TTL)

. numération des lymphocytes T circulants

. dosage de l'hormone thymique de Bach

. immuno-électrophorèse.

- Tous ces examens doivent être faits avant l'ablation de la tumeur, au cours des jours post-opératoires et au bout de quelques mois.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic des tumeurs du thymus se pose devant toute tumeur du médiastin antérieur.

Il est souvent difficile et ce n'est qu'après un examen histologique minutieux de la pièce d'exérèse que l'on a une certitude.

Il est bien entendu indispensable d'éliminer d'abord une anomalie du coeur ou du péricarde et un anévrysme de la portion ascendante de l'aorte.

A) On peut ainsi discuter :

1°) Les dysembryomes hétéroplastiques

Leur siège est plus variable que celui des thymomes mais il n'est pas rare qu'ils se trouvent au contact même de la glande thymique.

La présence d'éléments osseux en pleine tumeur suggère le diagnostic.

2°) Les goitres intra-thoraciques

sont reconnaissables lorsqu'ils se traduisent par une opacité fusiforme, largement pédiculée vers le cou, leur caractère essentiel est de dévier franchement la trachée.

En fait, leur siège peut être aberrant et la scintigraphie muette (30% seulement fixent le produit radio-actif).

3°) Les kystes séreux coelomiques ou kystes pleuro-péricardiques, siègent en règle dans le médiastin inférieur et se localisent de face comme de profil dans l'angle cardio-phrénique. Dans nos observations 26 et 33 on pouvait discuter le diagnostic, mais l'angle de raccordement de la tumeur et l'espace avec le diaphragme l'ont fait éliminer.

4°) Les tumeurs et hypertrophies ganglionnaires du médiastin antérieur peuvent prendre l'aspect d'une masse unique à contours arrondis et non polycyclique, leur identification est alors difficile.

5°) Certains hématosarcomes médiastinaux (lymphosarcomes, réticulo-sarcomes) peuvent être évoqués devant une volumineuse tumeur du médiastin antérieur. Le problème est identique pour certains carcinomes anaplasiques d'origine bronchique propagés au médiastin antérieur.

6°) Les tumeurs hodgkiniennes du médiastin antérieur posent un problème de classification pour les anatomopathologistes entre localisations médiastinales antérieures et les thymomes dit "pseudo-hodgkiniens".

7°) Il est exceptionnel de discuter un kyste bronchogénique, un kyste hydatique, un neurinome. Pourtant, dans l'observation n°16 le diagnostic clinique et opératoire de cette tumeur postéro-supérieure envahissant un trou de conjugaison fût un neurinome. C'est l'examen anatomo-pathologique qui affirma le diagnostic de thymome malin.

B) Si association morbide présente ou non

En pratique le diagnostic de tumeur thymique se pose de façon différente suivant qu'il existe ou non

des associations morbides évocatrices.

- Lorsque le thymome est isolé, l'identification de l'opacité tumorale repose avant tout sur les critères topographiques. Les difficultés ne seront parfois résolues que par la thoracotomie (la reconnaissance d'un pédicule supérieur, lorsqu'elle a pû être faite, est importante) et par l'examen histologique qui doit être confié "avec toutes les informations cliniques et chirurgicales utiles" à un anatomo-pathologiste pour pratiquer les examens microscopiques et ultra-structuraux.

- Si une association morbide existe, telle la myasthénie, la tumeur du médiastin antérieur sera toujours une tumeur du thymus.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I - INTRODUCTION

A) Les thymomes représentent les TUMEURS SPECIFIQUES DU THYMUS, organe d'origine épithéliale ayant la particularité "d'héberger, de stimuler et probablement de conditionner le tissu lymphoïde qui vit en symbiose avec lui" (CAZAL -32-).

Le terme de thymome doit être réservé à des TUMEURS EPITHELIALES qui tirent leur spécificité de leur siège thymique exclusif.

Le thymome présente de nombreuses variantes de sa structure histo-pathologique, responsables d'un polymorphisme net expliquant les nombreuses classifications proposées.

Ce polymorphisme microscopique répond à différents facteurs :

- orthoplasie de la tumeur proportionnellement liée à la richesse en lymphocytes.
- variantes morphologiques des cellules épithéliales.
- remaniements associés.

B) Les autres tumeurs

Développées à partir du tissu conjonctif "d'emballage" (thymolipomes), du tissu hématopoiétique (lymphomes), de gonies souches ayant migré (tumeurs des cellules germinales), de cellules neuro-endocriniennes (tumeurs carcinoïdes). Toutes ces lésions dont la structure est comparable à celles que l'on observe en d'autres points de l'organisme doivent être rejetées du cadre des thymomes.

II - MOYENS D'ETUDE

- Le problème ainsi posé, le diagnostic anatomo-pathologique de thymome procède d'examens multiples associant :

. une étude macroscopique avec compte-rendu détaillé et même photographiés de la pièce entière et de ses tranches de section. Des fragments tumoraux multiples, minces, sont mis en fixation dans le liquide de bouin. Ces fragments prélevés le plus possible en tissu non nécrosé DEVRONT IMPERATIVEMENT INTERESSER LA PERIPHERIE DE LA TUMEUR et les tissus de voisinage s'ils existent.

. une étude histo-pathologique des fragments inclus en paraffine, avec réalisation d'une coloration conventionnelle par l'hématoxyline, phloxine, safran. Il est parfois utile de réaliser des coupes semi-fines après inclusion en epoxy, permettant une analyse plus fine des structures nucléaires.

. l'histochimie viendra assez souvent préciser les caractères de la tumeur sur les imprégnations argentiques du réseau réticulinique. Il y aura parfois nécessité de pratiquer :

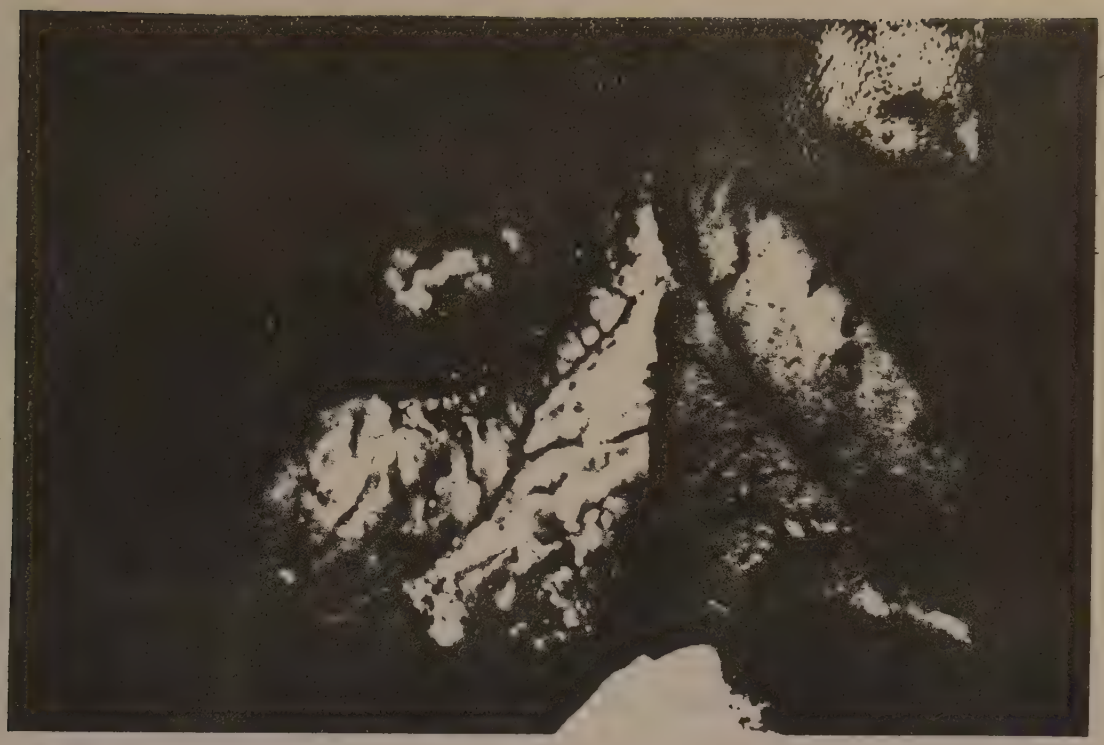
un trichome de Masson, un P A S, une réaction de Grimelius etc., techniques qui apporteront de l'eau au moulin au diagnostic différentiel.

- Enfin, nous avons l'habitude de PRELEVER D'EMBLEE POUR ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE, dès le stade opératoire, de minuscules fragments tumoraux. L'examen des photographies réalisé est en effet assez souvent capital dans le diagnostic des cas difficiles.

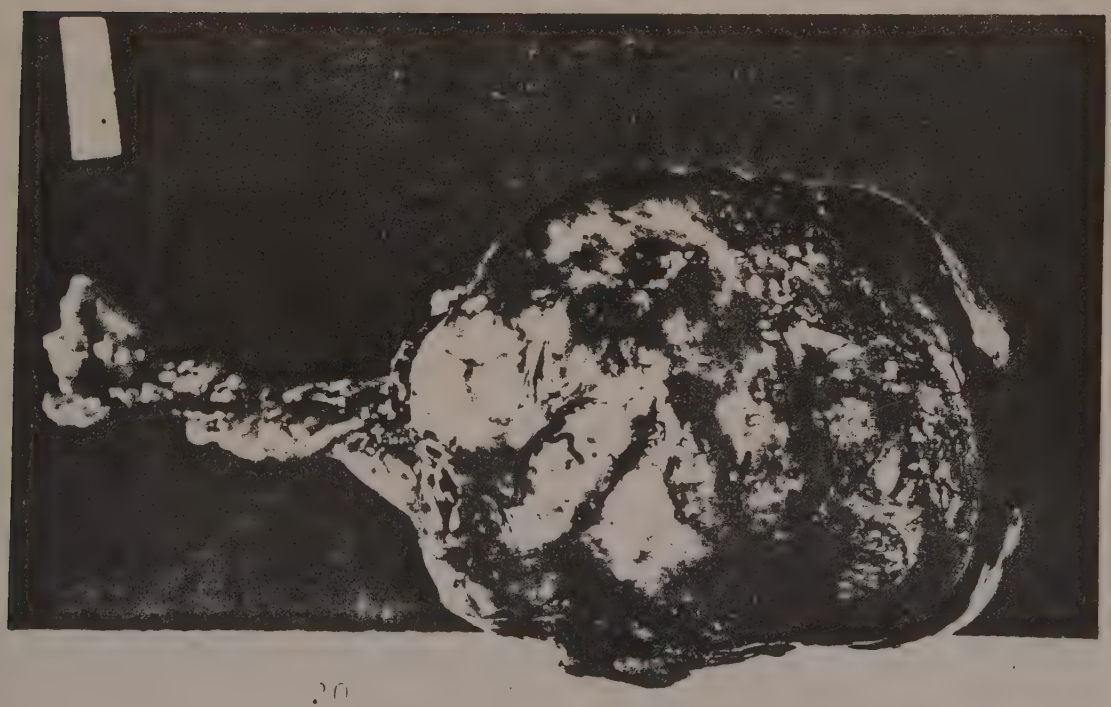
III - LES THYMOMES

A) Examen macroscopique

Lors de l'examen macroscopique, le pathologiste s'efforcera de préciser les caractères suivants : limi-



THYMOME BIEN ENCAPSULE REPOSANT SUR LE PERICARDE



PIECE OPERATOIRE AVEC UN PEDICULE SUPERIEUR

tations et forme de la tumeur, dimensions, aspect du tissu tumoral, rapports avec le tissu thymique.

1°) Limitation, forme de la tumeur

Les thymomes se présentent sous deux aspects macroscopiques différents :

a) Plus de 80% d'entre eux se présentent sous la forme de MASSES NODULAIRES non infiltrantes (LOIRE - GALY -115-).

- Extérieurement ces tumeurs paraissent bosselées ou vaguement lobulées.

- En fait le caractère principal est le limitation périphérique de la tumeur, l'existence d'une capsule, complète ou incomplète. Une absence d'encapsulation ou une encapsulation incomplète est un argument de mauvais pronostic. Encore faut-il savoir que l'examen microscopique est parfois indispensable puisque certains thymomes paraissant assez bien limités, se montrent en fait dépourvus de capsule à l'examen microscopique, le tissu tumoral arrivant librement au contact du tissu adipeux médiastinal.

b) Dans les autres cas, la tumeur présente d'emblée un comportement infiltrant, visiblement malin.

Il peut s'agir :

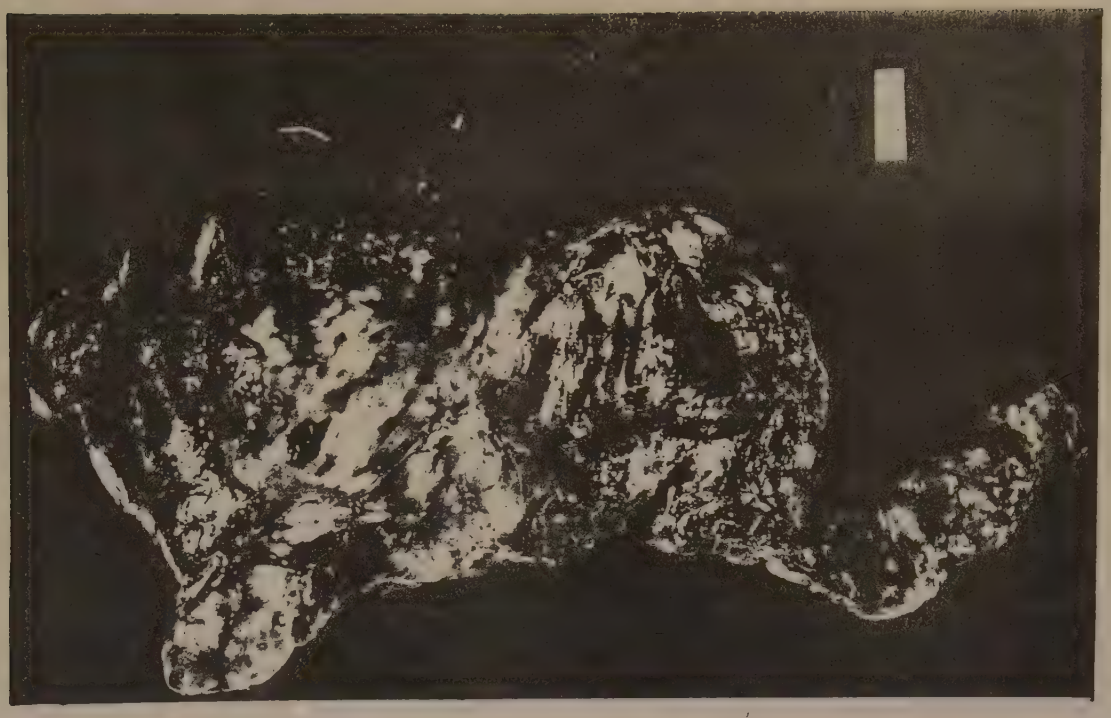
- soit d'un nodule tumoral adhérant et infiltrant les structures intra-thoraciques voisines

- beaucoup plus rarement, l'aspect est celui d'une gangue tumorale détruisant tout en partie des surfaces pleurales, infiltrant même la paroi et exceptionnellement délabrant jusqu'au revêtement cutané (ROUJEAU -187-).

2°) Dimensions

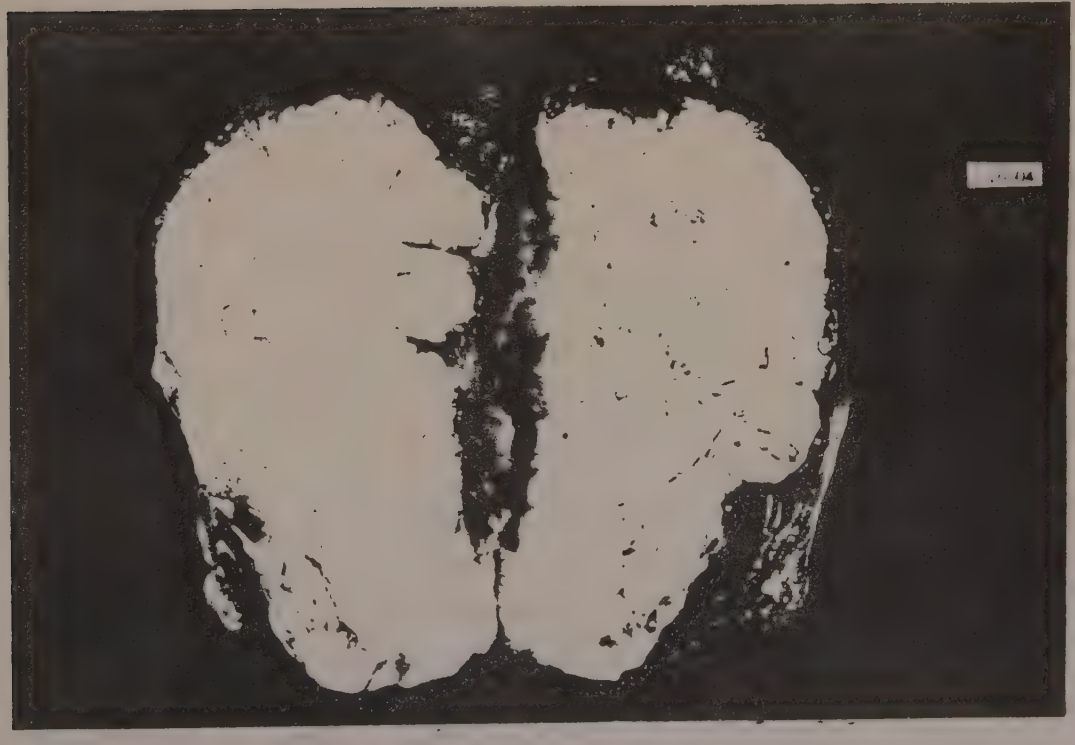
Elles sont conditionnées par la présence de signes cliniques d'accompagnement qui lorsqu'ils existent permettent lors du bilan de découvrir des tumeurs plus petites que celles cliniquement muettes.

- le diamètre de la lésion, modéré se situe



THYMOME ENVAHISSANT

Piece opératoire emportant le tronc veineux innominé



PARENCHYME TUMORAL

dans deux tiers des cas entre 5 et 10 cm.

Le poids moyen est alors de 150 grammes.

- les extrêmes sont possibles entre :

. la volumineuse tumeur de 5 kg ou plus (SMITH).(202 bis)

. le microthymome, découverte souvent fortuite lors d'une autopsie, d'une thymectomie pour myasthénie, ou même comme le rapporte ROSAI (184) lors d'une intervention pour chirurgie cardiaque (thymome de 1 mm!).

3°) Aspect à la coupe

- Le tissu tumoral dans ses zones vivaces présente une teinte variant du gris rose au brun clair, et une consistance ferme.

- Il est parcouru par de fins septa fibreux lui conférant un aspect lobulé.

- Cette lobulation discrète ou majeure, pseudo-nodulaire, est observée dans 88% des cas (ROSAI -184-).

Les remaniements du tissu tumoral sont fréquents et associent :

- des kystes assez caractéristiques des thymomes. Ils sont observés dans 40% des cas (ROSAI -184-) et présentent un aspect variable de leur nombre et de leur taille. Ils sont d'autant plus marqués que la lésion est volumineuse. Il s'agit plus souvent de petites cavités à contenu clair, disséminées ici et là, ou bien multiples avec aspect en éponge de la tranche de section. Ailleurs ils correspondent à de volumineuses cavités à contenu liquidien trouble plus ou moins hémorragique avec débris nécrotiques et paillettes de cholestérol. Il est même des fontes kystiques remaniant la presque totalité de la tumeur. Le thymome ne persiste plus que sous la forme de rares petits nodules périphériques dont le diagnostic microscopique nécessite la réalisation d'innombrables prélèvements (DYER -54-).

- les autres remaniements, également plus nombreux dans les volumineuses tumeurs, sont à type de :

. nécrose jaunâtre, mollasse, déli-

quiescente (25%), avec parfois même calcification secondaire.

. nécrose hémorragique.

4°) Le tissu thymique péri-tumoral

- Il est retrouvé dans de rares cas.
- Il s'agit alors de tumeurs de très petite taille, s'entourant d'une mince languette thymique.
- Citons pour mémoire, les trois observations de thymomes micro-nodulaires multiples au sein d'un thymus macroscopiquement reconnu, rapportées par BERNATZ (16).

B) Examen en microscopie optique

Il précisera d'une part les limitations de la tumeur, d'autre part l'aspect microscopique du tissu tumoral. Nous nous proposons de faire d'abord une étude analytique des différentes composantes de la tumeur, largement inspirée du travail de ROSAI et LEVIN (184) puis, en matière de synthèse, nous proposerons une classification des différents types histopathologiques de thymomes. Cette classification, dont l'intérêt est réfuté par les anatomo-pathologistes de l'atlas des tumeurs a au moins le mérite d'orienter d'emblée le diagnostic différentiel puisqu'il est pratiquement possible pour chaque type tumoral d'opposer un diagnostic différentiel "spécifique".

1°) Etude microscopique de la limitation de la tumeur

a) La plus grande majorité des thymomes dans leur forme nodulaire, est limitée par une épaisse capsule fibreuse. Celle-ci se compose de lamelles collagènes, de structure feuilletée, plus ou moins riche en fibroblastes. Au sein de cette capsule peuvent s'identifier de petites zones d'imprégnation calcaire avec plus rarement des cssifications.

- A partir d'elle se détachent des bandes de fibrose lobulante découpant la tumeur en nodules de tailles variables, parfois ronds ou ovales, le plus souvent anguleux ou en cartes de géographie.

- Enfin, c'est le plus souvent sous la capsule que se remarquent des ilôts thymiques, non néoplasiques, résiduels.

b) A l'inverse, certains thymomes, bien que présentant une forme nodulaire et n'envahissant pas les tissus de voisinage, paraissent dépourvus de capsule fibreuse. De telles tumeurs présenteraient alors un autre potentiel de malignité et seraient à rapprocher des thymomes envahissant les organes voisins.

2°) Etude analytique

Elle portera sur les cellules épithéliales, sur les lymphocytes, sur les dystrophies cyto-nucléaires, sur la répartition et l'intrication des deux contingents cellulaires, sur les différents remaniements associés et sur les données de l'histochimie.

a) Les cellules épithéliales

Elles représentent la composante néoplasique proprement dite et peuvent prendre un aspect variable : cellules rondes ou ovales, dans la majorité des cas (70% des 164 observations de ROSAI et LEVIN -184-, cellules fusiformes (12% selon ROSAI et LEVIN -184-, ou intrication des deux types (les 18% restants).

- Les cellules rondes ou ovales sont centrées par un noyau également rond ou oval, souvent vésiculeux, muni d'un petit nucléole inconstant et limité par une fine membrane nucléaire. Leur cytoplasme paraît acidophile, pâle, avec limites le plus souvent imprécises. Parfois ce cytoplasme paraît clarifié, optiquement vide ou même pseudo-végétal.

- Les cellules fusiformes : elles sont centrées par un noyau allongé aux extrémités, pointu, prenant un aspect "fibroblastique". De telles cellules réalisent des faisceaux parallèles ou troubillonnants, des volutes avec parfois même présence de zones storiformes.

b) Les lymphocytes

Les lymphocytes, ou mieux cellules lymphoïdes, présentent un aspect variable, selon qu'on les examine sur des coupes conventionnelles ou sur des coupes semi-fines.

- sur les coupes conventionnelles, la majorité s'identifie à de petits lymphocytes adultes avec leur noyau rond, de petite taille, sombre, au dessin chromatinien dense, difficilement analysable et leur cytoplasme pratiquement inapparent.

- à l'inverse, sur les coupes semi-fines ou bien sur les appositions sur lames, le monomorphisme des cellules lymphoïdes disparaît puisqu'il associe :

. des petits lymphocytes adultes, tels que nous venons de les décrire

. mais également des éléments en état de stimulation, de type centro-folliculaire. Les noyaux paraissent alors plus volumineux, parfois encochés. Le dessin chromatinien est net, et s'accompagne souvent de nucléoles. Quant au cytoplasme, il est ici facilement individualisé.

c) Les dystrophies et les mitoses

Elles peuvent affecter aussi bien le contingent épithélial que le contingent lymphoïde.

- Les cellules lymphoïdes présentant des irrégularités nucléaires s'identifient, comme nous venons de le voir, à des éléments centro-folliculaires "stimulés" et n'ont, de ce fait, aucune valeur quant à l'éventuelle malignité du thymome.

- A l'inverse, les dystrophies atteignant les cellules épithéliales sont beaucoup plus intéressantes. Elles paraissent relativement rares et peuvent affecter tous les types de thymomes.

Selon LEVIN (125) il convient de différencier :

. les irrégularités nucléaires ne s'accompagnant ni d'hyperchromatisme, ni de proéminence des nucléoles, ni de mitose, sont relativement fréquentes et à

considérer comme de simples stigmates de souffrance cellulaire.

Elles se retrouvent volontiers dans les grosses tumeurs, au voisinage des foyers de nécrose, et comme cela est bien connu pour les tumeurs endocrines, elles ne présentent aucun caractère péjoratif.

. à l'inverse, si ces irrégularités nucléaires s'accompagnent d'hyperchromatisme avec volumineux nucléoles proéminents ou même mitoses, elles doivent être considérées comme de bons signes de malignité avec augmentation nette du risque de récidive. De tels faits sont relativement rares et volontiers associés à une métaplasie malpighienne.

d) Répartition des contingents tumoraux

- Le plus souvent, il existe une intrication des deux contingents épithéliaux et lymphocytaires, chacun paraissant facilement identifiable. Cette éventualité est la plus fréquente ; elle répond à 96% des cas de ROSAI et LEVIN (184).

. Les cellules épithéliales réalisent des massifs qu'entoure une colonne lymphocytaire nette.

. Les limites entre les deux contingents sont assez souvent floues et rappellent parfois le lobule thymique normal.

. Plus rarement, les limites paraissent tranchées avec massifs épithéliaux purs et couronne lymphocytaire bien distincte. L'ensemble réalisant un aspect proche d'un carcinome.

- Parfois le contingent épithélial est prédominant ou même exclusif (4% des cas selon ROSAI et LEVIN -184-). L'aspect général de la tumeur est alors celui d'un véritable carcinome thymique. Le diagnostic sera alors souvent hésitant avec celui de la métastase d'un carcinome d'autre origine.

- Enfin, dans de très exceptionnels cas, le contingent épithélial est difficile à mettre en évidence. Les cellules thymiques peuvent même se présenter sous la forme de gros éléments clairs épars au sein de la tumeur ou se regrou-

per par deux ou trois. Il est souvent impossible de différencier ces cellules d'histiocytes, ce d'autant qu'il peut même être observé des débris nucléaires intra-cytoplasmiques.

- Dans les deux dernières éventualités, le diagnostic final repose donc :

. le plus souvent sur la réalisation de coupes multiples sériées à la recherche de zones bien différenciées

. parfois sur la seule microscopie électronique qui permettra d'individualiser les deux types cellulaires.

e) Les remaniements et autres formations associées

Ils sont de type variable et peuvent se présenter sous la forme :

- de rosettes observées dans 20% des thymomes lorsque les coupes multiples sont réalisées. Ces rosettes sont composées de cellules épithéliales allongées et cylindriques groupées autour d'un point central dépourvu de lumière. Cet espace central, qui correspond au cytoplasme des cellules, est éosinophile, vaguement fibrillaire. Ces rosettes sont volontiers groupées en petits ilôts, au sein des zones pauvres en lymphocytes.

- de zones de différenciation médullaire très rares et affectant les thymomes à prédominance lymphocytaire. Elles font réaliser des aspects de centres clairs dont le diamètre est de 1 à 2 mm, se détachant sur un fond de petits lymphocytes adultes. De telles formations sont dépourvues de cellules lympho-plasmocytoïdes, de macrophage à corps tingibles et de vaisseaux hyalinisés (ces éléments qui devront être recherchés avec soin, permettent d'éliminer le diagnostic de tumeur de Castelman). Là encore, les coupes multiples et l'étude électronique à la recherche d'un contingent épithélial éliminent le diagnostic d'un lymphome malin.

- de corpuscules de Hassall. Ils sont volontiers observés au centre des ilôts de différenciation médullaire. On peut également les retrouver en très petit nombre, et de fait difficiles à mettre en évidence, dans 16% des thymomes quelque soit leur type. De taille variable, les corpuscules de Hassall réalisent des enroulements en bulbes d'oignons, de cellules épithéliales présentant une kératinisation nette avec granules de kératohyaline et squames cornées au centre.

- de tubes "glandulaires" : ils se présentent sous la forme d'espace de taille variable, de forme ronde ou plus souvent aplatie avec aspect de fente. Les espaces réalisés se montrent tantôt vides, tantôt comblés par des cellules nécrosées ou par un matériel éosinophile amorphe. Ils sont bordés par des cellules plates ou cubiques, jamais cylindriques, avec noyau central jamais en position basale. Ces formations "glandulaires" sont parfois observées au voisinage de formations papillaires. Elles siègent rarement en pleine tumeur et sont, le plus souvent, observées sous la capsule.

- d'espaces péri-vasculaires. Ils constituent un excellent signe du diagnostic positif et sont observés dans 56% des thymomes. Ils sont centrés par un petit vaisseau à type de capillaires ou de veinules. Ces espaces peuvent paraître étroits ou parfois larges, pseudo-kystiques. Ils renferment un coagulum séro-fibrineux, de rares cellules lymphoïdes, quelques hématies. Ils sont parfois hyalinisés, avec strates conjonctives concentriques.

- d'autres remaniements peuvent s'observer :

. centres germinatifs disposés le long des septa fibreux, plus volontiers observés dans les thymomes accompagnés de myasthénie.

. micro-kystes optiquement vides.

. présence d'histiocytes lipophagiques avec parfois amas granulomateux et cristaux de cholestérol.

. nécrose et nécrose hémorragique occasionnelles dans les petits thymomes. Ces dernières altérations sont souvent beaucoup plus notées dans les thymomes de taille importante. Elles peuvent évoluer vers la calcification ou vers

la fonte pseudo-kystique presque totale, obligeant à d'innombrables prélèvements.

. Très exceptionnellement seront découvertes des effractions vasculaires lymphatiques ou veineuses permettant alors d'affirmer, de façon formelle, la malignité de la lésion.

f) Les données de l'histochimie

Elles sont relativement pauvres et constituent parfois des éléments négatifs significatifs.

- l'imprégnation du réseau réticulinique confirme le lobulation de la tumeur en faisant ressortir les septa fibreux. Quelques fibres sont retrouvées au sein des espaces péri-vasculaires. Les massifs épithéliaux sont, pour leur part, le plus souvent dépourvus de fibre de réticuline. Ces dernières, lorsqu'elles sont observées, englobent de petits paquets de cellules. Il n'est pas observé d'encorbellement individuel des cellules.

- le trichrome de Masson sera parfois utile au diagnostic en accentuant la lobulation et les espaces péri-vasculaires lorsqu'ils sont hyalinisés.

- la coloration par l'acide per iodique Schiff met parfois en évidence de rares granules glycogéniques intra-cytoplasmiques.

- le P.A.S. modifié par la technique de Kreyberg (coloration combinée de la mucine et de la kératine) permet pour sa part d'individualiser les corpuscules de Hassall dystrophiques.

- la recherche de groupes sulfhydriles est également positive au niveau des corpuscules de Hassall.

- les réactions d'argentaffinité et d'argyrophilie sont toujours négatives.

3°) Classification des thymomes

- Rappelons que les thymomes, tumeurs spé-

cifiques du tissu, issues des cellules épithéliales de ce dernier, sont caractérisées par un polymorphisme important avec de nombreuses variantes d'une tumeur à l'autre, mais aussi d'un point à un autre d'une même tumeur.

- De tels faits expliquent les multiples classifications proposées.

EWING 1916 (59) - lymphosarcome ou thymome - carcinome des cellules réticulaires - sarcome à cellules fusiformes ou myxosarcome	SYMMERS 1932 (207) - périthéliome - lymphosarcome - épithélioma - sarcome à cellules fusiformes - maladie de Hodgkin
LOWENHAUPT 1948 (128) - carcinome primitif des cellules épithéliales réticulaires - carcinome d'aspect variable - carcinome de type granulomateux - carcinome à cellules thymiques rondes (lympho-épithéliale) - thymome encapsulé (lymphosarcome) - carcinome de type adamantin	EFFLER et MC CORMAK 1956 (57) - lymphomateux . lymphocytique . Hodgkin - carcinomateux . lympho-épithélial . épithélial
ANDRITSAKIS et SOMMERS 1959 (2) - épithélial . indifférencié . réticulaire à cellules fusiformes à cellules claires . trabéculaire . épidermoïde . glandulaire . adéno-acanthome	BERNATZ et Coll. 1961 (16) - à prédominance lymphocytaire - à prédominance épithéliale - à prédominance mixte - à prédominance de cellules fusiformes

- lymphoïde - embryonnaire - adpieux - cystique - hyperplasique	
BOHM et STRAUCH 1962 (22) - épithélioma . à cellules fusiformes . réticulaire . solide ou adénoïde . mixte - carcinome	LATTES 1962 - à prédominance lymphoïde - à prédominance de cellules fusiformes - à prédominance épithéliale - à prédominance de rosettes - thymome épithélial atypique avec foyers granulomateux - thymome granulomateux - tumeur pseudo-séminomateuse du thymus
FRIEDMAN 1967 - lympho-épithélial . thymome . lympho-épithéliome . carcinome thymique - tératomes . dysgerminome . tératome . tératocarcinome . carcinome embryonnaire et choriocarcinome - lymphomes . lymphosarcome . maladie de Hodgkin - tumeurs myxulaires . myosarcomes	CAZAL 1969 (32) - forme type du thymome lympho-épithélial - thymome lymphoïde - thymome à cellules géantes - thymome épithélial - thymome à cellules fusiformes - autres formes
LOIRE ET GALY 1973 (127) Formations thymiques bénignes - hypertrophies et hyperplasies - kystes simples du thymus - thymo-lipomes Thymomes lympho-épithéliaux - à prédominance épithéliale - mixte - à prédominance lymphocytique - à cellules fusiformes Carcinomes du thymus Lymphosarcomes Thymomes hodgkiniens	ROUJEAU 1976 (187) - thymome épithélio-lymphocytaire - thymome épithélial . pseudo-séminomateux . glandulaire . granulomateux - thymome mésenchymateux . fibro-angiomateux . thymolipome

A l'inverse ROSAI et LEVINE (184) nient toute valeur à ces classifications qui reposent sur des critères microscopiques, dénués de spécificité puisque assez souvent associés dans une même tumeur et dépourvus de toute valeur pronostique sérieuse.

Aussi proposent-ils de parler de thymome à cellules rondes ou fusiformes avec contingent lymphocytaire peu abondant, moyen ou majeur.

Pour notre part, avec la majorité des auteurs français et anglo-saxons, nous pensons possible de proposer une classification justifiée par la prédominance très fréquemment rencontrée d'un "contingent tumoral" prédominant au sein d'une tumeur, ce d'autant que les difficultés du diagnostic positif et différentiel paraissent bien souvent différentes pour chaque type tumoral.

Notre classification nous permet de décrire :

- un thymome épithélio-lymphocytaire type
- des variantes par modification du rapport cellules épithéliales - cellules lymphocytaires
- des variantes par modification de l'aspect des cellules.

a) La forme type du thymome épithélio-lymphocytaire

- Il s'agit là de la forme la plus fréquente, 25% des observations, de diagnostic relativement aisé.
- Les cellules épithéliales réalisent des amas ou nodules faciles à mettre en évidence. Ces massifs épithéliaux sont dissociés, surtout en périphérie, par de petites trainées d'éléments lymphoïdes et s'entourent d'une épaisse colonne lymphocytaire. La répartition des deux types cellulaires peut réaliser parfois un aspect pseudo-folliculaire, le plus souvent une image en damier.

- Les corpuscules de Hassall, à l'état d'ébauche, sont exceptionnels. Les fentes d'aspect glandulaire sont rares.

Il existe d'assez nombreux espaces péri-vasculaires.

b) Variante pour modification du rapport cellules épithéliales - cellules lymphocytaires

Deux extrêmes sont possibles :

- Le thymome à prédominance lymphoïde ou thymome lymphocytaire, encore dénommé à tort "lymphome thymique".

C'est la forme la plus orthoplasique de la tumeur qui, à première vue, ne paraît composée que de cellules lymphoïdes.

Le diagnostic est parfois souvent difficile avec un lymphome malin, ce d'autant que parfois les cellules épithéliales isolées peuvent prendre un aspect trompeur d'histiocytes.

Le diagnostic repose donc sur la recherche attentive de petits amas épithéliaux, d'espaces péri-vasculaires ou de plus rares fentes.

- Le thymome à prédominance épithéliale ou thymome épithélial.

Cette lésion, peu fréquente, se caractérise par une raréfaction du tissu lymphocytaire qui peut même disparaître en maints endroits.

La lésion peut alors faire proposer, à tort, le diagnostic de carcinome ce d'autant qu'il est parfois noté de très importantes dystrophies nucléaires avec irrégularités ou même mitoses (forme retenue par LEVINE -125- sous le terme de carcinome thymique).

c) Variante par modification de l'aspect des cellules

De nombreux aspects sont possibles, parmi lesquels nous retiendrons :

- Le thymome granulomateux ou thymome à cellules géantes, ou thymome pseudo-Hodgkinien.

. Il est caractérisé par la présence de cellules épithéliales présentant d'intenses dystrophies avec volumineux noyau polylobé ou multiple hyperchromatique.

. De tels éléments peuvent prendre un aspect proche des cellules de Sternberg.

. La confusion s'aggrave encore du fait de la présence de cellules épithéliales parfois altérées, de cellules lymphocytaires à différents stades, et de septa fibreux lobulants, l'ensemble pouvant en imposer pour une maladie de Hodgkin.

. Le diagnostic repose sur :

x l'identification des corpuscules de Hassall dystrophiques (groupement sulfhydriles positif et coloration de Kreiberg positive).

x sur l'absence de polynucléaire et de plasmocyte.

x sur la recherche attentive de petites zones thymiques bien différenciées.

- Le thymome à cellules fusiformes

Il est relativement fréquent et représente 25% des cas.

Comme nous l'avons vu dans l'étude analytique, il se compose de cellules fusiformes réalisant des faisceaux linéaires ou tourbillonnants.

La lésion paraît relativement pauvre en lymphocytes.

Ce type de thymome peut être modifié, soit par une accumulation de cellules xanthélasmisées, soit par une imbibition oedémateuse, soit par une prolifération de lacunes vasculaires gorgées d'hématies (thymome fibro-angiomateux).

- Le thymome pseudo-glandulaire

Sous ce vocable peuvent se regrouper différents types de tumeurs :

. Richesse particulière en fentes

pouvant conférer à la lésion un aspect pseudo-acineux ou même parfois pseudo-lymphangiomateux.

. Disposition cordonale avec rosettes et richesse en capillaires sanguins pouvant parfois évoquer une tumeur endocrine et plus particulièrement un carcinoïde.

- Le thymome à cellules claires ou thymome pseudo-séminomateux

La tumeur présente ici un contingent épithélial et un contingent lymphocytaire, tous deux bien évidents. Mais les massifs épithéliaux sont constitués de cellules relativement régulières, au cytoplasme peu abondant, clarifié. Parfois, les massifs épithéliaux, assez bien tranchés, se disposent le long de capillaires avec fines travées lymphocytaires ; l'ensemble rappelle donc la structure d'un séminome, ce d'autant que l'on peut trouver très exceptionnellement des cellules géantes.

- Le thymome pseudo-malpighien est caractérisé pour sa part par une métaplasie malpighienne partielle et une raréfaction du contingent lymphoïde.

- En conclusion, ces thymomes granulomateux ou pseudo-séminomateux relèvent du pronostic du thymome à savoir s'ils sont bien encapsulés ou non et le traitement découlera de ce caractère macroscopique.

C) L'examen en microscopie électronique

- Il devrait être réalisé dans chaque observation. Il nécessite donc une étroite collaboration entre le chirurgien et l'anatomo-pathologiste qui présent au bloc opératoire, prélèvera extemporanément de petits fragments tumoraux.

Un point devra d'emblée être souligné : L'ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE NE PERMET JAMAIS DE CONFIRMER OU D'INFIRMER L'EVENTUELLE MALIGNITE D'UN THYMOME.

Il s'agit donc d'un examen souvent nécessaire, au diagnostic positif et différentiel, mais insuffisant en lui-même.

Là encore, l'étude électronique permet de retrouver les caractères d'un tissu thymique avec association des deux contingents.

1°) Les cellules épithéliales sont caractérisées par :

- de longs et très fins prolongements cytoplasmiques pouvant atteindre jusqu'à 20 microns (GOLDSTEIN -81-).

Ces derniers, plus ou moins nombreux, peuvent lorsqu'ils sont abondants, conférer un aspect chevelu à la cellule. Ils sont encore plus caractéristiques sur les photographies réalisées au microscope à balayage.

- des tonofilaments s'insérant au niveau des desmosomes (aspect de macules adhérantes).

- une lamina basale le long de laquelle elles se disposent souvent, surtout à proximité des vaisseaux.

- leurs noyaux de forme ovale, parfois irrégulière, munis d'une hétérochromatine disposée le long de la membrane basale avec très rares mottes en position centrale. Les nucléoles petits sont très peu nombreux. Les mitoses sont très rares.

2°) Les cellules lymphoïdes sont comparables à celles observées dans un thymus normal. Elles correspondent tantôt à de petits lymphocytes adultes caractéristiques, tantôt à des cellules lymphoïdes en état de stimulation (hétérochromatine en grosses mottes centrales, volumineux nucléole, nombreux polyribosomes).

3°) Enfin, l'étude électronique apportera des éléments négatifs avec, en particulier, absence de cellules inflammatoires (telles qu'on les observe dans un granulome Hodgkinien) et absence de granulation intra-cytoplasmique (telle qu'on les rencontre dans les tumeurs endocrines).

- Dans notre série nous l'avons réalisée 7 fois depuis 1978 (observations n° 28 - 29 - 30 - 32 - 33 - 34). Elle a chaque fois confirmé le diagnostic de la microscopie optique.

Par contre dans l'observation n°9, elle a rectifié le diagnostic. En 1972 le patient est opéré d'un thymome lympho-épithélial avec cellules géantes. En 1977 il présente une métastase ganglionnaire coeliaque et du hile splénique ; l'examen en microscopie optique confirme la métastase ganglionnaire du thymome malin lympho-épithélial diagnostiqué en 1972 mais l'examen en microscopie électronique récuse ce diagnostic et classe cette affection comme une maladie de Hodgkin de type scléro-nodulaire. Le patient est traité par chimiothérapie. Il va bien actuellement.

D) Le diagnostic anatomo-pathologique

Il est basé sur un trépied associant :

- le diagnostic positif des thymomes proprement dits
- le diagnostic évolutif

Est-il possible sur des critères anatomo-pathologiques de proposer un diagnostic de bénignité ou de malignité ?

- un diagnostic différentiel avec les autres tumeurs du thymus ou de la loge thymique qui sera traité, pour chaque cas, dans la seconde partie de notre travail.

1°) Diagnostic positif

Il est assuré par la découverte d'un double contingent épithélial et lymphocytaire, aussi bien au niveau de la microscopie optique que de l'électronique. Tous ces faits ayant déjà été décrits, nous ne voulons insister que sur deux points :

a) Présence au bloc opératoire de l'anatomo-pathologiste avec :

- réalisation d'un examen extemporané qui

pourra confirmer le diagnostic (parfois).

- prélèvement immédiat pour étude en microscopie électronique.

b) Examen macroscopique soigneux avec prélèvement de larges et nombreux fragments, en tissu non nécrotique.

La multiplicité des prélèvements permet parfois de retrouver au sein d'une tumeur peu différenciée ou altérée de petits ilôts thymiques caractéristiques.

2°) Diagnostic évolutif

a) Il est parfois relativement simple à prévoir, lorsque existent deux grands critères :

- présence d'une myasthénie qui réalise un élément défavorable puisque, selon WILKINS (226), la survie à 10 ans n'est que de 32%

- tumeur maligne invasive évidente au stade per-opératoire.

b) En fait, ces deux critères sont peu fréquents : 73% des observations (ROSAI -184-) se présentant sous l'aspect de thymomes bien limités, encapsulés, sans myasthénie.

De telles tumeurs se présentent habituellement sous la forme de lésions croissant lentement, certaines ayant été suivies sur les clichés radiographiques pendant plus de 15 ans. Leur ablation entraîne une guérison définitive dans la plus grande majorité des cas.

Les récidives, peu fréquentes, varient entre 2% (FESCHNER -63-) à 50% (BERGH -13-). ROSAI (184) et LATTES (107) proposent un taux de 7 et 9%.

Les récidives peuvent s'effectuer soit sous l'apparition d'une masse nodulaire médiastinale, soit plus souvent, sous la forme de greffes tumorales multiples au niveau des plèvres, du péricarde avec englobement des nerfs et des gros vaisseaux. Les métastases à distance sont très exceptionnelles et peuvent atteindre les poumons, les ganglions sous-diaphragmatiques ou les autres viscères : foie, péritoine, os, etc... (GRAVANIS -86-, GUILLAN -89-, NICKELS -154-, PONS -174-).

- Les principaux critères anatomo-pathologiques de malignité sont représentés par :

. une encapsulation incomplète ou des effractions de la capsule.

. des effractions des vaisseaux sanguins au sein de la tumeur (ROSEN -185-).

. des atypies nucléaires vraies avec hyperchromatisme, nucléole proéminent et mitose (GRAVANIS -86-).

- A l'inverse, les critères cytologiques ne présentent aucune valeur pronostique car souvent mis en défaut par l'évolution.

Le meilleur pronostic décrit par certains dans les thymomes à cellules fusiformes, à prédominance lymphoïde, avec nombreuses rosettes ou pseudo-glandes, est nié par ROSAI et LEVINE (184).

- Il ressort de cette étude que les thymomes encapsulés et cliniquement muets doivent être à priori considérés comme bénins et faire l'objet d'une surveillance clinique régulière, puisque dans la presque totalité des cas les critères de malignité ci-dessus cités sont absents.

- Dans notre série, nous comptons 21 thymomes lympho-épithéliaux dont 10 thymomes bien encapsulés.

Nous avons 3 observations à prédominance lymphocytaire (observations n°2 - 29 et 33), 5 cas à prédominance épithéliale (observations n° 20 - 25 - 28 - 32 et 34), 2 cas avec des contingents pseudo-séminomateux (observations n° 15 et 18), un cas avec des cellules géantes (observation n° 11), un thymome à cellules fusiformes (observation n° 1), le reste étant des thymomes mixtes L.E. (observations n° 4 - 6 - 7 - 8 - 10 - 13 - 16 - 19 et 26).

IV - LES AUTRES TUMEURS DE LA LOGE THYMIQUE

Le thymus (ou mieux la loge thymique) peut être affecté par de nombreuses lésions qui, en dehors des thymomes, peuvent se présenter soit sous l'aspect de dystrophies pseudo-tumorales, soit sous l'aspect de tumeurs vraies (thymolipome, lymphome malin, carcinoïde, tumeur des cellules germinales etc...).

Les conditions pathologiques créées sont nombreuses et de fréquence variée. Nous n'insisterons, dans notre description, que sur les lésions susceptibles de poser des problèmes de diagnostic avec les thymomes.

A) Les dystrophies pseudo-tumorales

Elles peuvent réaliser trois tableaux :

1°) Les hyperplasies thymiques, de deux types :

- hyperplasie vraie par défaut d'involution. Il s'agit en fait de la persistance anormale chez l'adulte du thymus, tel qu'on l'observe rarement dans certaines maladies endocriennes (acromégalie, etc).
- hyperplasie, avec métaplasie folliculaire associée à une myasthénie telle que l'a décrite CASTELMAN (29).

Ces deux affections présentent une structure histopathologique schématique et réalisent très rarement un tableau pseudo-tumoral.

Le diagnostic est en règle générale simple.

Citons cependant la présence de très exceptionnels micro-thymomes dans une hyperplasie.

2°) Les kystes du thymus sont également très faciles à diagnostiquer avec leur paroi conjonctive et leur revêtement épithélial interne.

Là encore, le diagnostic différentiel avec un thymome nécrosé pseudo-kystique ou même avec un kératome adulte, est facile.

3°) Les autres kystes de la région thymique (kyste coelomique ou bronchogénique) ne posent non plus pas de problème.

B) Le thymolipome

Le thymolipome ou lipome thymique est une affection particulièrement rare, affectant des sujets des deux sexes, sans âge particulier.

On entend par là, lipome localisé au niveau du thymus ce qui le différencie donc du lipome du médiastin antérieur, développé en dehors du thymus, beaucoup plus fréquent.

L'aspect macroscopique est pratiquement celui d'un lipome dans sa forme habituelle. La tumeur présente un poids moyen de 500 grammes avec des extrêmes pouvant aller jusqu'à plusieurs kilogrammes. Extérieurement, elle paraît limitée par une fine capsule translucide et se montre le plus souvent bosselée. A la coupe, le tissu tumoral présente une consistance molle, une teinte jaune clair, et une lobulation souvent apparente. L'examen microscopique montre une prolifération de larges nappes d'adypocytes adultes optiquement vides.

Sous la capsule fibreuse périphérique, ainsi que le long des septa fibreux s'identifient de petits ilôts thymiques résiduels souvent atrophiés.

Le siège sous-capsulaire de ces ilôts est un élément qui est en faveur d'un développement intra-thymique d'un lipome.

C) Les lymphomes malins

Ils réalisent un important tableau du fait de leur localisation fréquente au niveau du médiastin. Le plus souvent, le localisation thymique d'un lymphome malin fait partie d'un tableau lésionnel riche et ne pose guère de problèmes.

Le diagnostic anatomo-pathologique est alors celui du typage de la lésion selon les différentes classifications actuellement en vigueur.

Il nous paraît toutefois nécessaire d'insister sur deux

entités particulières représentées par :

- la leucosarcomatose de STEINBERG
- la maladie de HODGKIN.

1°) La leucosarcomatose de STEINBERG

Il s'agit d'une affection relativement rare associant chez un petit enfant une leucémie lymphoïde aiguë et une localisation thymique. Au début de l'affection, le tableau parfois se présente sous l'aspect d'une masse médiastinale isolée (COOKE -37-).

L'aspect microscopique est celui d'une prolifération monomorphe de cellules lymphoïdes munies d'un cytoplasme peu abondant mais facilement identifiable. Les noyaux, ronds ou ovales, paraissent parfois encochés (ou convolutés), voire même indentés. Ils sont munis d'une chromatine répartie en grosses mottes et sont parfois nucléolés. Ici et là se remarquent de rares macrophages dont le cytoplasme renferme des débris nucléaires. Tous ces caractères sont retrouvés et confirmés par l'étude en microscopie électronique qui, de plus, ne retrouve aucune structure épithéliale.

2°) La maladie de HODGKIN

- Elle réalise, en fait, le plus important des diagnostics différentiels des thymomes de part sa fréquence (la maladie de Hodgkin est la plus fréquente localisation médiastinale des lymphomes) et de part sa forme scléro-nodulaire qui est ici le plus souvent observée.

- Macroscopiquement, la lésion se présente sous l'aspect d'une masse lobulée avec parfois présence de nodules satellites de voisinage. A la coupe, elle se montre composée de nodules gris-rose, luisants, succulents, séparés les uns des autres par de larges trousseaux fibreux grisâtres. L'ensemble est parfois remanié de petits foyers nécrotiques ou même de pseudo-kystes.

- Le diagnostic repose ;

. sur l'identification de bandes fibreuses

englobant des nodules granulomateux.

. sur la richesse en cellules de Sternberg caractéristiques avec leurs noyaux encochés, parfois bilobulés ou en besaces. Ces noyaux d'aspect clair sont limités par une épaisse membrane nucléaire et renferment un ou deux volumineux nucléoles. Le cytoplasme des cellules abondant, est parfois remanié par une rétraction d'où l'aspect de cellules lacunaires.

. sur la présence d'un granulome d'accompagnement.

- Le diagnostic différentiel est parfois très difficile entre une maladie de Hodgkin scléro-nodulaire et un thymome granulomateux.

Il repose sur des critères variés apportés par :

. la microscopie optique : selon NICKELS (154), les bandes fibreuses sont plus épaisses dans la maladie de Hodgkin que dans le thymome. Elles circonscrivent des nodules "plus petits et plus volontiers arrondis". Il s'y associe des cellules lacunaires ainsi qu'un granulome. Aucune différenciation épithéliale n'est bien entendu aperçue.

. l'histochimie : les cellules de Sternberg, à l'inverse des corpuscules de Hassall, dystrophiques, ne présentent ni groupement sulfhydrile, ni positivité à la réaction de Kreyberg.

. la microscopie électronique qui montre des cellules de Sternberg dont les noyaux multi-lobulés sont munis de volumineux nucléoles. Les cytoplasmes étant pour leur part dépourvus de desmosomes, tonofilaments ou prolongements cytoplasmiques.

D) Le carcinoïde thymique

Cette lésion, qui selon l'O.M.S., devra être dénommée pour plus de précision tumeur carcinoïde du thymus, a été individualisée depuis peu (12 cas rapportés par ROSAI en 1972 -183-). Elle était auparavant méconnue et identifiée à :

- soit la métastase d'un autre carcinoïde
- soit à une tumeur d'un autre type : carcinome parathyroïdien, adénome bronchique (PATCHER et LATTES -163-)
- soit à un thymome atypique.

- L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur de taille modérée qui le plus souvent paraît bien limitée en périphérie, encapsulée, facilement énucléable. La lésion, à la surface lisse, paraît grossièrement bosselée. A la coupe, le tissu tumoral paraît ferme, homogène, de teinte gris-rose. Il est parfois remanié par de petits foyers nécrotiques, jaunâtres ou nécrotico-hémorragiques violacés. La lobulation ou la présence de kystes habituels dans les thymomes ne sont pas ici observés.

- L'examen microscopique montre une tumeur qui le plus souvent est bien différenciée, typique. Elle se compose de petits éléments cubiques, munis d'un cytoplasme homogène et d'un noyau ovoïde, régulier, à la chromatine poussiéreuse. Ces éléments réalisent des lobules polycycliques et des cordons anastomotiques. Ces derniers renferment quelques rosettes caractéristiques et sont assez souvent limités par une assise polissadique périphérique. La stroma réaction, peu abondante, fibreuse ou fibro-hyaline paraît riche en capillaires sanguins conférant un aspect endocrinoïde à la lésion.

D'autres observations, moins différenciées, ont été rapportées par ROSAI et LEVIN (184) avec tumeurs carcinoïdes à cellules fusiformes et dystrophies nucléaires. C'est pour ces dernières observations que le diagnostic différentiel devra rechercher :

. en microscopie optique, l'absence d'espace péri-vasculaire, de foyer de différenciation médullaire, de contingent lymphocytaire.

. en histochimie, la présence de granulations intra-cytoplasmiques argyrophiles observées dans 50% des cas (ROSAI et HIGA -183-).

. en électronique : des granules sécrétoires intra-cytoplasmiques toujours retrouvés dans les quelques cas publiés (ROSAI et HYGA -183-, MACADAM -130-).

L'étude ultrastructurale mettra parfois en évidence des desmosomes mais sans tonofilament, et sans prolongement cytoplasmique.

- L'évaluation pronostique est comparable à celle des thymomes, puisque les critères macroscopiques là encore priment sur les critères cytologiques. La majorité d'entre eux, bénins, guérissent après exérèse.

Par contre, lorsque la tumeur est maligne, elle s'accompagne de récidive locale et surtout de métastases à distance relativement nombreuses.

E) Les tumeurs des cellules germinales

Le médiastin antérieur (et donc la loge thymique) représente l'une des localisations la plus fréquente des tumeurs germinales de siège extra-gonodique disposé le long de l'axe central du corps. De telles lésions qui proviennent de la prolifération de gonies souches en migration présentent tous les caractères de leur homologue gonadique (CABANNE -27-). Le diagnostic de tumeur des cellules germinales primitives ne sera proposé que lorsque on se sera assuré qu'il ne s'agit pas d'une METASTASE D'UNE TUMEUR GONADIQUE. Tous les types de tumeurs germinales peuvent être observés (PATCHER et LATTES -163-).

- dysgerminome
- tératome adulte
- carcinome embryonnaire
- térato-carcinome
- chorio-carcinome
- yolk sack tumor
- association de différents types tumoraux.

1°) Les aspects macroscopiques

Parmi toutes ces tumeurs, deux seulement, le dysgerminome ainsi que le tératome adulte, présentent un aspect particulier.

a) Le dysgerminome ou séminome se présente à l'intervention sous l'aspect d'une tumeur ronde ou ovoïde le plus souvent bien limitée en périphérie, parfois, mais plus rarement, adhérant aux organes voisins ou même les envahissant.

A la coupe, le tissu tumoral homogène, ferme, présente une teinte jaune chamois (caractéristique) ou grisâtre. Il est parfois creusé de petits foyers nécrotiques.

b) Le tératome adulte dans sa forme la plus habituelle prend l'aspect du classique kyste dermoïde. Nous nous contenterons de rappeler l'existence d'un "polype" interne sur lequel devront être effectués, de façon impérative, des prélèvements anatomo-pathologiques.

c) Toutes les autres tumeurs paraissent d'emblée manifestement malignes, envahissantes et se composent de tissu encéphaloïde, bigarré.

2°) Aspects microscopiques et diagnostic différentiel

Toutes ces tumeurs présentent la même architecture histo-pathologique que leur homologue ovarien ou testiculaire.

Seul le séminome pose des problèmes diagnostiques réels avec le thymome dans sa forme à cellules claires, pseudo-séminomateuse.

Le diagnostic en faveur du séminome repose sur :

- le monomorphisme des cellules tumorales claires disposées en larges nappes. Les noyaux sont limités par une épaisse membrane nucléaire et renferment de volumineux nucléoles. Les mitoses sont rares, mais un examen attentif permet toujours d'en retrouver quelques unes.

- le stroma fibreux, riche en lymphocytes, lesquels se regroupent plutôt en petits foyers et non pas en larges manchons autour des massifs épithéliaux.

- la présence d'une assez fréquente réaction épithélioïde et parfois giganto-cellulaire, pseudo-tuberculeuse.

- enfin, certains critères seront apportés par la microscopie électronique (LEVIN -125-). Les cellules séminomateuses de forme polygonale, ne présentent habituellement ni prolongement cytoplasmique, ni desmosomes, ni tonofibrilles ; leur cytoplasme est riche en glycogène, leur noyau renferme un volumineux nucléole.

F) De nombreuses autres tumeurs mésenchymateuses peuvent affecter la loge thymique.

Leur liste serait exhaustive.

Citons toutefois :

- la pseudo-tumeur de CASTELMAN (29) qui pourrait éventuellement en imposer pour un thymome avec différenciation médullaire.

- les fibro-sarcomes, histiocytomes fibreux malins, hémangio-péricytomes devant lesquels on pourrait discuter un thymome à cellules fusiformes ou riche en espaces péri-vasculaires.

Le diagnostic devrait être résolu entre autre par l'imprégnation argentique du réseau réticulinique et par l'électronique.

G) Dans notre série

Nous en rapportons 8 observations :

- 4 Hodgkin thymiques (observations n° 3 - 9 - 21 et 30)

- 1 sémino-goniome typique du thymus bien encapsulé (observation n° 28)

- 1 carcinoïde envahissant, traité par radiothérapie et chimiothérapie va bien actuellement, le recul est de 4 ans.

- 1 lymphome malin (observation n° 14) et une autre apparentée au lymphome difficilement classable (observation n° 23).

Nous n'avons retenu ici que les tumeurs de la loge thymique avec présence de cellules thymiques à l'histologie, c'est pourquoi nous n'y avons pas associé deux kystes dermoïdes, deux chorio-carcinomes et un séminome.

ASPECT ANATOMO-PATHOLOGIQUE - PATHOLOGIE ASSOCIEE - EVOLUTION												
obs.	Age Sexe	Poids	Taille	Encap.	Invas.	Prédominance cellulaire				AUTRES TYPES	PATHOLOGIE ASSOCIEE	SURVIE
						M	E	F	L			
1	71 ♀	135	8x6x3	+				+			myasthénie érythroblastopénie	DCD 6 mois
2	49 ♂	220	9x9x6	+					+			va bien 12 ans
3	31 ♀	560	10x9x6		+					Hodgkin	nodule thyroïdien	DCD 2 ans
4	36 ♂	1100	25x12x12		+	+					goitre	DCDper-op.
6	47 ♀	biopsie			+	+					hyperthyroïdie	DCD 1 mois
7	54 ♂	50	6x6x4	+		+						va bien 10 ans
8	66 ♀	60	8x4x3	+		+					érythroblastopénie	DCD 3 ans
9	18 ♂	250	14x10x7		+					Hodgkin		va bien 9 ans
10	48 ♂	200	9x7x6	+		+						va bien 8 ans
11	28 ♂	130	10x10x4		+	+				¢ géantes		va bien 8 ans
13	55 ♂	biopsie			+	+						DCD 2mois

										malin		DCD 6mois
15	30 ♂	biopsie			+					pseudo-séminomateux		va bien 7 ans
16	42 ♂	60	10x5x4	+		+						va bien 7 ans
18	54 ♂	110	8x7x4		+	+				pseudo-séminomateux		va bien 6 ans
19	66 ♂	100	8x6x3	+		+						va bien 5 ans
20	42 ♀	90	8x7x3		+		+				Dermatose	DCD 2 ans
21	34 ♀	Réduction Biopsie			+					Hodgkin		va bien 5 ans
23	23 ♂	Biopsie			+					lymphome malin		DCD 1 an
25	40 ♀	Biopsie			+		+					DCD 10mois
26	71 ♀	430	10x13x9	+		+						va bien 4 ans
27	32 ♀	Biopsie			+					carcinoïde		va bien 4 ans
28	24 ♀	Biopsie			+		+					DCD 5mois
29	50 ♀		5x3	+					+		Hyperthyroïdie	va bien 3 ans
30	44 ♀	120	9x6x4		+					Hodgkin		va bien 3 ans
31	36 ♂		5x5	+						séminogoniome	nodule thyroïdien	va bien 3 ans
32	65 ♀	1100	15x10x10		+		+					DCD per-op.
33	47 ♀		6x6	+					+			va bien 1 an
34	61 ♀	Biopsie			+		+					DCD 9mois

M : Mixte E : Epithélial F : fusiforme L : lymphoïde

PATHOLOGIE ASSOCIEE

TUMEURS DU THYMUS ET PATHOLOGIE ASSOCIEE

- Le thymus, nous l'avons vu, est donc considéré comme un organe clé de l'immunité. On conçoit aisément l'intérêt que suscitent les cas d'association entre les tumeurs thymiques et diverses affections à l'origine desquelles intervient sans doute un dérèglement des fonctions immunitaires.

- A côté de la myasthénie qui est l'association de loin la plus fréquente, d'autres affections sont beaucoup plus rarement associées à une tumeur thymique, on citera :

. les anémies érythroblastopéniques
. l'hypogammaglobulinémie
. le lupus érythémateux disséminé
. le syndrome de Gouperot Sjögren
. l'hyperthyroïdie
. les arthrites rhumatoïdes
. les dermatomyosites.

- LEMERLE (115) sur 135 thymomes opérés relève :

. 4 anémies érythroblastopéniques, 4 maladies lupiques, 3 agammaglobulinémies, 1 Gouperot Sjögren, 1 hyperthyroïdie.

. A côté de ces associations qui sont multiples(touchant seulement 10 malades) il compte 66

myasthénies.

- C'est l'association la plus fréquente, aussi bien dans les thymomes bénins que dans les formes invasives, nous l'étudierons donc en premier lieu après avoir souligné que dans notre série nous comptons :

1 myasthénie associée à une érythroblastopénie

1 érythroblastopénie, 2 hyperthyroïdies

1 dermite synéchiante et atrophiante de LORTAT-JACOB.

I - LA MYASTHENIE

Le problème des rapports thymus-myasthénie remonte à la découverte par OPPENHEIMER [x] en 1889 d'une tumeur du thymus à l'autopsie d'un sujet myasthénique, confirmée deux ans plus tard par LARQUER [x] et WEIGERT [x] à l'occasion d'un autre cas.

1°) Données physio-pathologiques récentes

- Il est maintenant bien établi qu'il s'agit d'une maladie auto-immune, relativement rare (3 à 6 pour 100 000).

- C'est la fixation de polypeptides anormaux sur le site de récepteur acétyl-cholinique de la plaque motrice qui empêche l'influx nerveux de se transmettre au muscle qui ne se contracte plus.

[x] Cités par GIROD (75)

- Le rôle du thymus est possible mais reste encore à préciser, ainsi au cours de l'étude de myasthénie expérimentale, on a mis en évidence au niveau du thymus, de sujet myasthénique ou non, des sites de liaison, sur lesquels se fixaient des neurotoxines (venant de certains serpents). Ces mêmes neurotoxines, marquées à l'iode radioactif, avaient été utilisées pour isoler les récepteurs à l'acétylcholine de la plaque motrice et permettre ainsi leur dosage.

- Les récepteurs à l'acétylcholine du thymus pourraient donc stimuler la production d'anticorps qui entraveraient à leur tour le fonctionnement des récepteurs à l'acétylcholine de la fonction neuro-musculaire.

- Le thymus pourrait également intervenir comme source de lymphocytes T responsables de la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B (le thymus de patient atteint de myasthénie grave contient plus de cellules B que des thymus normaux).

- Ainsi la maladie primitive pourrait être une maladie thymique s'accompagnant de l'apparition de récepteurs d'acétylcholine modifiés, à l'origine du déclenchement de la réaction auto-immunitaire.

- Mais l'absence d'altérations thymiques chez les patients soumis à une thymectomie précoce pourrait indiquer que le thymus n'est impliqué que secondairement dans le processus pathologique, le rôle du thymus reste donc à préciser.

2°) Rappels cliniques

- La myasthénie est caractérisée par une

fatigabilité à l'effort, avec faiblesse musculaire plus marquée le soir que le matin, à la fin d'un effort qu'au début.

- L'atteinte musculaire peut être localisée ou généralisée.

- L'évolution peut se faire très rapidement en quelques jours ou évoluer sur plusieurs années.

a) Classiquement

- Maladie de la femme jeune, elle atteint en fait les deux sexes avec toutefois une prédominance féminine (68%).

- Si les formes généralisées sont faciles à diagnostiquer, les formes de début souvent localisées sont plus trompeuses devant des signes apparemment isolés, tel un ptosis, une diplopie, des troubles de la déglutition, des troubles de la mastication ou de la phonation.

- Mais par la suite, en raison de la localisation et de la variabilité des signes neurologiques, le diagnostic devient aisé devant un port de tête difficile, une voix nasonnée, une faiblesse de la mastication.

- Enfin ce qui importe le plus dans ces signes, c'est leur variabilité en cours de journée (tout effort les exagérant alors que toute période de repos les atténue).

- L'atteinte des membres, intéressant d'abord les racines, est toujours plus atténuée.

b) L'évolution est des plus variable

- L'atteinte peut rester localisée au niveau des muscles oculo-moteurs, c'est une forme particulière, car si elle résiste aux anti-cholinestérasiques, elle est en général stable, sans extension ultérieure.

- Mais le plus souvent, la myasthénie intéresse plusieurs groupes musculaires et peut s'étendre.

- La gravité de la myasthénie est essentiellement liée à l'atteinte des muscles pharyngo-laryngés, respiratoires et responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë.

- L'aggravation peut être progressive sur plusieurs mois ou années. Au contraire, elle peut évoluer rapidement en quelques jours pouvant mettre le pronostic vital en jeu. Cette aggravation, parfois spontanée est le plus souvent favorisée par certains facteurs (maladies infectieuses, anesthésie, médicaments).

c) Classification

On distingue ainsi cinq groupes évolutifs selon le schéma proposé par OSSERMAN en 1958 (160) :

- groupe I : forme localisée, oculaire pure.

- groupe II : forme généralisée avec atteinte des territoires à innervation bulbaire et squelettique, sans atteinte respiratoire.

- groupe III : forme fulminante, avec début rapide de l'atteinte de tous les muscles y compris les muscles respiratoires.

- groupe IV : forme sévère tardive, avec développement de complications au bout de deux ans.

- groupe V : forme avec atrophie.

En 1966 PERLO et coll. (170) modifièrent légèrement ce classement.

3°) Les examens complémentaires

- permettent de confirmer le diagnostic et de suivre l'évolution de la maladie.

- Parmi les techniques neuro-physiologiques,

. on emploie le plus fréquemment la méthode de stimulation répétitive supra-maximale et de courte durée.

. on constate ainsi chez les myasthéniques une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués dès la deuxième réponse avec un maximum à la cinquième.

- Le test au Tensilon (TENSILON ^{X})

une injection intra-veineuse de 2 mg de Tensilon, suivie d'une nouvelle dose de 8 mg si l'on n'a pas de résultat, entraîne une amélioration rapide (une minute) des signes cliniques.

- Le test au curare

montre une sensibilité 10 à 100 fois supérieure des sujets myasthéniques mais c'est un examen dangereux, à n'utiliser que proche d'un centre de réanimation.

4°) Rapports entre myasthénie et thymome

Le problème doit être envisagé successivement sous deux angles :

- fréquence des tumeurs du thymus chez les myasthéniques

- fréquence de la myasthénie chez les sujets porteurs d'une tumeur du thymus.

a) Fréquence des thymomes chez les myasthéniques

- elle est diversement appréciée. La plupart du temps, la découverte du thymome est contemporaine ou postérieure au diagnostic de myasthénie.

- Dans quelques cas, la myasthénie survient après que le thymome ait été découvert, voir opéré (BATATA -11-, LE GOLVAN -112-, GIVEL -77-).

	Nombre de myasthénies	Pourcentage de thymomes
SLATER-PAPATESTAS (1977)	1631	10%
LE BRIGAND (1980)	248	29%
MAGGI (1980)	240	25%
CASTELMAN-PERLO	658	18,5%
STURRIDGE (1980)	129	21%
MARET (1980)	45	10%
RIBET (1980)	40	35%
ROSAI	329	30%

- Il semble que chez les myasthéniques les thymomes soient plus fréquents chez l'homme.

	Nombre de myasthéniques porteurs d'un thymome	Hommes	Femmes
LE BRIGAND	73	40,2%	24,5%
MAGGI	60	11%	13%
STURRIDGE	28	30%	17%
SLATERS	161	11%	9%

- Enfin pour LE BRIGAND (110) la moitié des thymomes chez les myasthéniques sont malins, la malignité est locale (plèvre, péricarde, vaisseaux, phrénique). Cette malignité locale peut s'accompagner de poussées de myasthénie.

- A priori, toute image médiastinale chez un sujet myasthénique est un thymome.

b) Fréquence de l'association thymome - myasthénie dans les séries de thymomes opérés

- L'évaluation de cette fréquence est difficile, les statistiques varient de 9 à 58%, la moyenne environ 30% des thymomes sont associés à une myasthénie.

	Nombre de thymomes	Thymome + myasthénie
WILKINS	63	58%
LE BRIGAND (1975)	123 T.E.L.	47%
MARY (1974)	764 T loge thymique 452 T.E.L.	17% 30%
CORNET	45	9%
LATTES (1962)	107	28%
LE GOLVAN	46	35%

- Il faut signaler que l'association myasthénie - thymome est d'autant plus fréquente que le début de la myasthénie est tardif.

- Enfin la recherche des anticorps antimuscles fournit un indice biologique en faveur de la présence d'une tumeur du thymus puisqu'une myasthénie associée à un thymome donne lieu de façon quasi constante à l'apparition d'anticorps anti-muscles. Ils sont rares et à des taux bas, en cas de myasthénies sans thymome.

- OOSTERHUIS (158) dans une série de 125 myasthéniques compte 15 thymomes avec des anticorps anti-muscles dans 100% des cas.

- Le type de tumeur rencontrée chez les myasthéniques est pratiquement toujours un thymome de type mixte lympho-épithélial, quelques cas de thymomes

fuso-cellulaires ont été cependant décrits associés à la myasthénie.

- Notre observation n°1 associait myasthénie érythroblastopénie et un thymome à cellules fusiformes, les anticorps anti-muscles étaient négatifs avant l'intervention et sont devenus positifs après.

II - THYMUS ET ERYTHROBLASTOPENIE

- Si l'on excepte la myasthénie dont la place est très particulière, l'érythroblastopénie chronique est le syndrome le plus souvent associé à une tumeur thymique.

- L'érythroblastopénie chronique se manifeste par une dépression ou une disparition de la lignée érythroblastique. Il s'agit d'un aspect particulier d'insuffisance médullaire avec cytopénie élective.

- En 1928 MATRAS (140) rapporte le premier cas d'association de ce type particulier d'anémie à une tumeur thymique découverte à l'autopsie.

- En 1945 HUMPHREYS (97) est le premier à imaginer qu'il ne s'agit pas d'une association fortuite et constate la guérison d'une érythroblastopénie après thymectomie.

- Depuis, de nombreux cas ont été rapportés dépassant largement la centaine, permettant les constatations suivantes :

1°) Fréquence

. 50% des érythroblastopénies chroniques de l'adulte sont associées à un thymome.

. Si l'on considère l'ensemble des tumeurs thymiques seulement 5 à 10% d'entre elles s'accompagnent d'érythroblastopénie chronique (7% pour B. DREFUS -51-, 3% pour SCHMID -196-).

. Les sujets atteints sont habituellement du sexe féminin (65% en moyenne) alors que l'érythroblastopénie primitive touche l'homme deux fois plus souvent.

. Pratiquement inconnu chez l'enfant (un cas), ce syndrome survient chez l'adulte âgé de 55 à 70 ans.

2°) Les signes hématologiques

. sont très nets et ce sont eux qui révèlent habituellement ce syndrome.

. anémie importante, l'hémoglobine est toujours inférieure à 7 grammes. Elle est normochrome, normocytaire. La réticulocytose est nulle, le fer sérique élevé.

. le myélogramme est dépourvu d'érythroblastes.

. enfin si les lignées blanche et plaquettaire sont en règle normales, il existe parfois une discrète granulopénie et une hyperlymphocytose modérée.

3°) Anomalies associées

. auto-anticorps divers dans 10% des cas.

. neutropénie et/ou thrombopénie, l'existence

d'une pancytopénie surtout d'emblée grève lourdement le pronostic.

. hypergammaglobulinémie dans 5 à 15% des cas.

. hypogammaglobulinémie dans 10 à 15% des cas (10% des agammas de l'adulte s'accompagnent d'un thymome).

. myasthénie association très rarement rencontrée, dans sa thèse J.J. LE MERLE (115) retrouve vingt cas dans la littérature (1975).

- de nombreuses associations morbides peuvent enrichir cette triade (troubles endocriniens tels que diabète, hypothyroïdie, désordres immunologiques multiples, myosite, myocardite, hépatite).

- le pronostic de telles associations est très sombre, le décès survenant souvent les mois suivants la première hospitalisation.

- notre observation n°1 présentait une myasthénie, une érythroblastopénie, un thymome à cellules fusiformes, le décès survint six mois après la thymectomie. Entre temps, on note l'apparition d'un nodule thyroïdien droit et d'une hépatite d'innoculation.

4°) <u>La tumeur thymique</u>

est donc habituellement découverte à l'occasion de l'anémie.

- Il existe aussi quelques rares observations où l'ablation d'un thymome a été suivie et non précédée de

l'apparition d'une érythroblastopénie.

- Dans ce cadre, ce sont le plus souvent des thymomes bénins, non envahissants, pesant de quelques dizaines de grammes à 1 kg.

- Pour DREFUS (51), il s'agit le plus souvent d'un thymome à prédominance lympho-épithéliale (le cas de notre observation n°8).

- Pour J. BERNARD (15), le thymome est le plus souvent de type fuso-cellulaire (50 à 65%) (le cas de notre observation n°1).

- Pour SCHMID (196) et la Mayo-Clinic, sur 138 thymomes, il y a une prédominance du type à spindle cell.

5°) L'évolution

- Dans l'ensemble, le pronostic est mauvais, le décès survenant essentiellement par complications infectieuses sévères surtout respiratoires.

- Deux éléments grèvent le pronostic par ailleurs, les complications transfusionnelles, l'hémosidérose et d'autre part, l'apparition après un délai plus ou moins long d'une atteinte des autres lignées.

6°) La pathogénie

Elle reste encore inconnue.

- Il ne semble pas exister d'intervention directe du thymome sur l'érythropoïèse par sécrétion d'un facteur stimulant ou freinateur.

- Le thymome pourrait intervenir par l'intermédiaire d'anomalies immunologiques, en particulier d'auto-anticorps dirigés soit contre l'érythropoietine, soit contre le tissu hématopoïétique.

- Mais on note un faible pourcentage de guérison après thymectomie et comment expliquer l'apparition d'érythroblastopénie plusieurs années après l'ablation d'un thymome.

- L'étude comparative des sujets érythroblastopéniques porteurs d'un thymome et de ceux qui n'en présentent pas, montre que les anomalies immunologiques se rencontrent avec la même fréquence.

- Au total, la physiopathologie de ce syndrome reste inconnue, en témoigne l'inefficacité thérapeutique habituelle.

7°) Le traitement

- Il permet rarement d'enrayer une évolution dans l'ensemble grave.

- De nombreuses méthodes ont été préconisées, il ressort cependant que quatre procédés thérapeutiques peuvent influencer favorablement et parfois guérir l'érythroblastopénie : la corticothérapie, les androgènes, la thymectomie et la splénectomie.

- Parmi toutes ces méthodes, J. BERNARD (15) constate que pratiquement les seuls cas ayant guéri sont ceux qui ont subi une exérèse de la tumeur. Il obtient une évolution favorable dans la moitié des cas, dont 25% de guérison, les corticoïdes, les androgènes et la splénectomie n'ont qu'une valeur de complément.

Il note l'échec apparent de la radiothérapie.

- La splénectomie, dont les effets sont variables et discutés, a parfois permis d'obtenir une bonne sensibilité des corticoïdes alors qu'ils étaient précédemment sans effet, idem pour la thymectomie.

- Il faut signaler que lorsque l'érythroblastopénie est apparue après l'exérèse de la tumeur, la corticothérapie a toujours eu un effet favorable sinon curateur.

8°) En conclusion

- Nos deux observations (n°1 et 8) étaient deux patientes de 71 et 66 ans, la première était également atteinte d'une myasthénie.

- Dans les deux cas c'est l'apparition de l'érythroblastopénie qui a fait rechercher une tumeur du thymus.

- Dans les deux cas, l'anémie a persisté après la thymectomie.

- La première patiente est décédée 6 mois après l'intervention de bronchopneumopathie et après avoir présenté une hépatite d'innoculation consécutive aux polytransfusions.

- La deuxième patiente a subi une splénectomie 3 mois après la thymectomie mais malgré la corticothérapie et l'androgénothérapie, l'anémie persista, le décès survenant trois ans après la thymectomie.

III - TUMEURS DU THYMUS ET AGAMMAGLOBULINEMIE

1°) Généralités

- Cette association est très rare (1% de l'ensemble des thymomes).

- Découverte par GOOD ( ) en 1954, elle est à l'origine d'une partie de nos connaissances actuelles sur le rôle immunologique du thymus.

- En 1975 LE MERLE (115) en recense 47 cas.

- Cependant la connaissance relativement récente de ces faits ainsi que l'absence d'examen des protéines sériques, notamment des globulines, dans de très nombreux cas de thymomes se trouvent certainement responsables pour une part de cette rareté.

- GAFNI (66) l'estime à 10% si les recherches étaient plus systématiquement conduites.

- Les tumeurs touchent l'adulte ayant dépassé la cinquantaine et surtout la femme.

2°) Les symptômes cliniques : regroupent de multiples manifestations infectieuses prédominant à la sphère ORL et respiratoire, la diarrhée est un signe fréquent.

3°) Sur le plan immunologique, il s'agit d'un déficit portant électivement sur les Ig G et les Ig A, le taux des Ig M est variable.

L'immunité cellulaire est également déprimée.

4°) Enfin, on retrouve des associations morbides variables, l'érythroblastopénie est la plus fréquente, la myasthénie est retrouvée dans 12% des cas, signalons enfin l'amylose, le phemphigus, la polyarthrite rhumatoïde.

5°) Le thymome lui-même est le plus souvent asymptomatique, dans 90% des cas il est bénin et il existe une nette prédominance de thymomes épithéliaux à cellules fusiformes (55%).

6°) La thymectomie n'a jamais entraîné la moindre amélioration des désordres immunologiques et n'a d'indication que locale.

7°) Le pronostic du syndrome thymome - agammaglobulinémie est très sévère, les injections de gammaglobulines n'ayant qu'un effet transitoire, sur 36 cas où l'évolution de la maladie a pû être suivie, la mort est survenue 28 fois, soit 77%.

8°) La pathogénie de cette association est encore du domaine des hypothèses.

Certains auteurs suggèrent que l'agammaglobulinémie pourraît être à l'origine de la prolifération tumorale par un phénomène d'hyperplasie réticulaire de compensation.

IV - THYMUS et HYPERTHYROÏDIE

1°) Généralités

- L'existence de relation entre l'hyperthyroïdie et le thymus est une notion des plus anciennes.

- Après l'observation initiale de MARKHAM [x] (1858), l'association d'un gros thymus avec une maladie de Basedow a été considérée comme très fréquente.

- SAVERBROCK [x] (1911) et CROTTI [x] (1922) proposèrent même d'associer la thymectomie à la thyroïdectomie pour traiter la maladie de Basedow.

- Certains auteurs (GUNN, MICKIE et IRVINE -90-) ont montré, par l'emploi de techniques radiologiques précises, la particulière fréquence de l'hypertrophie thymique au cours de l'hyperthyroïdie, ils ont également émis l'hypothèse d'une corrélation positive entre l'hypertrophie thymique et l'existence d'auto-anticorps anti-thyroïde.

- Enfin il faut noter la fréquence rencontrée dans la littérature entre myasthénie et hyperthyroïdie. Selon les auteurs 5 à 10% des myasthéniques sont, ont été ou seront hyperthyroïdiens, le plus souvent l'hyperthyroïdie précède la myasthénie (54% des cas).

2°) Clinique

- La prédominance féminine qui est notée dans les deux affections se retrouve ici.

- Les difficultés diagnostiques sont variables, peu importantes lorsque l'hyperthyroïdie complique l'évolution d'une myasthénie avérée, il est par contre beaucoup plus difficile de distinguer la nature myasthénique de la symptomatologie musculaire d'une hyperthyroïdie.

- L'évolution est absolument imprévisible dans 50% des cas, les deux affections évoluent séparément et le

[x] cités par LE MERLE (115)

traitement de l'une n'a aucune influence sur l'autre. Dans 25% l'amélioration de l'une s'accompagne d'une aggravation de l'autre. Dans 25% l'évolution est parallèle.

- Les problèmes thérapeutiques sont nombreux et controversés. Actuellement :

. la myasthénie prime dans les indications thérapeutiques, la thymectomie ayant des indications de plus en plus larges.

. Pour l'hyperthyroïdie on préfère l'iode 131 à faible dose.

3°) Nos observations

Nous avons deux observations qui présentent l'association hyperthyroïdie et une tumeur du thymus.

- L'observation n°6, c'est au cours d'un bilan thyroïdien (tachycardie, amaigrissement) que l'on découvre une volumineuse tumeur du médiastin, l'intervention révèlera un thymome malin de type lympho-épithélial.

Le bilan thyroïdien conclut à une maladie de Basedow, les anticorps antithyroïdes étaient négatifs.

Malheureusement la patiente décèdera un mois après l'intervention.

- L'observation n°29

Présence d'une tumeur du médiastin antéro-supérieure chez une patiente présentant un goitre avec amaigrissement de 12 kg en 2 ans. Le bilan biologique révèle une discrète hyperthyroïdie.

L'intervention montre qu'il s'agit d'un thymome bien encapsulé de type lymphocytaire prédominant. Les suites

sont simples.

La patiente prend du Néomercazole pendant six mois, mais en juillet 1981, décompensation de son hyperthyroïdie avec asthénie, chémophobie, tremblements des extrémités et tachycardie.

L'examen révèle un gros nodule thyroïdien gauche d'environ 4 x 4 cm. Le réflexogramme achilléen est raccourci à 220 ms. Un gros adénome toxique est suspecté, une nouvelle scintigraphie est demandée et si elle confirme le diagnostic une indication chirurgicale sera proposée.

- Notons également dans notre série plusieurs cas présentant une pathologie thyroïdienne :

. observation n°1 : patiente présentant une myasthénie, une érythroblastopénie et thymome à cellules fusiformes. Apparition 5 mois après l'intervention d'un nodule thyroïdien droit. Malheureusement le décès survient au 6ème mois.

. observation n°3 : c'est devant la présence d'un nodule droit et un discret retentissement périphérique (tremblement, moiteur des mains) que la patiente est bilantée et que l'on découvre une volumineuse tumeur du médiastin qui sera un thymome envahissant lympho-épithélial à cellules géantes. En fait, le bilan thyroïdien sera à la limite de la normale, la cartographie révèlera une zone hypofixiante à la partie inférieure de chaque lobe. La thyroïdectomie totale bilatérale révèlera que les deux lobes étaient envahis par le thymome lympho-épithélial.

. observation n° 4 : il s'agissait d'un thymome malin lympho-épithélial. Décès per-opératoire. L'autopsie révéla un corps thyroïde de 140 g, atteint d'une hyperplasie globale et bilatérale et la présence d'un adénome de

type macro-vésiculaire de 1 cm dans le lobe gauche.

. observation n° 31 : bilan d'un goitre lobaire droit. La radiographie pulmonaire révèle une tumeur du médiastin antérieur, il s'agit d'un séminogoniome du thymus. La scintigraphie montre un nodule froid dans le lobe droit. Intervention 10 mois après réalisant une thyroïdectomie totale droite. L'histologie révèle un adénome micro-vésiculaire.

4°) En conclusion

Notons pour terminer que l'on a pû observer dans certains cas des anomalies thymiques macroscopiques ou microscopiques au cours de la thyroïdite par auto-anticorps de HASHIMOTO.

V - THYMUS ET LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

- C'est une association rare. En 1975 LE MERLE (115) en recense 18 cas. Il faut également rapporter un certain nombre d'observations comportant, en l'absence de thymome, l'association d'un lupus érythémateux disséminé et d'une myasthénie.

- La symptomatologie de la maladie lupi-

que ne comporte guère de particularité clinique, biologique ou pronostique, si ce n'est toutefois l'âge de début du lupus qui est ici plus tardif qu'en général.

- La thymectomie s'impose pour le thymome mais n'a aucune influence bénéfique sur le lupus.

- Une pathogénie est proposée mais avec des réserves, il existerait dans la myasthénie et dans le lupus une activité anarchique des immunocytes B qui serait responsable de la formation d'anticorps (anticorps anti-récepteurs cholinergiques mais également des anticorps anti-musculaires, anti-thyroïdiens, anti-nucléaires).

Lorsque la formation d'anticorps anti-DNA est importante, un lupus érythémateux disséminé pourrait survenir. L'activité anarchique des immunocytes B serait sûe à un contrôle inadéquat par les immunocytes T. Le thymus serait atteint au départ soit par un processus auto-immun local, soit par un virus ou encore un facteur pituitaire hypothétique.

VI - AUTRES ASSOCIATIONS

1°) Avec des affections endocriniennes

a) Nous avons vu les rapports avec la thyroïde.

b) Atteinte des surrénales

- Depuis LEYTON (1931) (126) on connait l'association d'un gros thymus généralement malin avec un hypersurrénalisme de type CUSHING. Le tableau est dans ce cas en général celui d'un hypercorticisme sévère et évolutif

chez un sujet jeune.

- L'exérèse de la tumeur thymique, quand elle est possible, entraîne la rétrocession des signes d'hypercorticisme.

- Sur le plan pathogénique signalons que des polypeptides identiques à l'ACTH ont été mis en évidence dans le tissu tumoral incubé : il ne s'agit donc pas ici, contrairement aux associations précédentes, d'un processus auto-immun mais d'un processus endocrinien.

- Signalons enfin des cas de gros thymus observés dans certains cas d'acromégalie et d'ostéose parathyroïdienne.

c) Avec des affections hématologiques

- Nous avons vu les désordres de la lignée érythroblastique ainsi que les syndromes d'agammaglobulinémie.

- On retrouve dans la littérature des anémies hémolytiques avec test de COOMBS positif, test qui peut se négativer après l'exérèse de la tumeur, des hypergammaglobulinémies de type normoclonal.

- En ce qui concerne les leucémies aiguës associées à un thymome, leur nombre est très peu élevé et l'interprétation délicate. Certains de ces cas ne sont vraisemblablement que des localisations thymiques de la leucémie.

d) Avec d'autres manifestations immunologiques

On a pû ainsi décrire de nombreuses associa-

tions :

- myosite
- myocardite
- polyarthrites rhumatoïdes
- sclérodermie
- le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN qui comporte une kérato-conjonctivite et une sclérodermie secondaire à une réduction des sécrétions lacrymales et sudorales. LE MERLE (115) en retrouve 7 cas dans la littérature.
- acrosyndrome vasculaire (LANTRADE -106-)
- le pemphigus
- les dermatomyosites.

Nous avons une observation (n° 20) présentant une dermatose bulleuse. La patiente présente également une aphtose buccale, l'ensemble fait évoquer le diagnostic de dermite synechiante et atrophiante de LORTAT-JACOB, confirmé par l'examen anatomo-pathologique et par l'absence d'anticorps. Le bilan révéla une tumeur du médiastin antéro-supérieur. Il s'agissait d'un thymome invasif de type épithélial. Malgré l'exérèse complète, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie, le décès survint 2 ans et demi plus tard. Cette dermite de LORTAT-JACOB fait partie des pemphigoïdes bulleuses, mais ici on ne retrouve pas d'anticorps. Le rôle de l'immunité n'est donc pas certain ici à l'inverse de la phemphigoïde bulleuse de LEVER ou l'on retrouve des anticorps antimembrane basale et de la dermatite herpetiforme ou on note une augmentation des IgA.

VII - CONCLUSION

- Au terme de cette étude nous avons vu qu'en dehors de la myasthénie, les tumeurs du thymus pouvaient s'accompagner d'affections très diverses d'un très grand polymorphisme clinique, une perturbation immunologique pourrait être le commun dénominateur de toutes ces affections avec comme point de départ le thymus.

- Rappelons les problèmes posés entre thymus et cancer, remis en actualité par BACH (4) que nous avons développés dans le chapitre d'immunologie.

- Enfin devant toute tumeur du médiastin antérieur dont l'origine thymique est certaine ou seulement possible, on doit penser aux syndromes morbides associés et pratiquer des tests paracliniques : électromyographie, bilan sanguin complet avec myélogramme, électrophorèse standard et immuno-électrophorèse et des investigations immunologiques complètes.

TRAITEMENT

TRAITEMENT

I - GENERALITES

1°) Quelles que soient les modalités de découverte d'une lésion tumorale du médiastin antérieur, la mise en jeu des investigations complémentaires permet d'en préciser la topographie, les dimensions, une grande partie des connexions, de confirmer son siège thymique probable et même si la clinique et les radiographies montrent à l'évidence qu'il s'agit d'une tumeur inextirpable on doit admettre comme un principe intangible que seule l'exploration chirurgicale par thoracotomie suivie d'exérèse ou de biopsie large remise immédiatement à l'anatomo-pathologiste pour examen en microscopie électronique est en mesure de préciser sa nature et de mettre en jeu une thérapeutique adaptée.

2°) Par ailleurs la thoracotomie exploratrice permettra

. d'affirmer avec certitude l'origine thymique de la tumeur

. de classer cette tumeur sur son aspect à l'ouverture du thorax permettant d'opposer les thymomes encapsulés facilement clivables (25%) et les thymomes invasifs dépassant la capsule, allant des tumeurs présentant des adhérences mais extirpables (55%) aux tumeurs inextirpables (20%).

. Cette classification débouche sur la conduite thérapeutique ultérieure et permet d'évaluer le pronostic.

3°) Enfin bien entendu, il faut tenir compte des divers syndromes associés déjà décrits et dont l'évolution met en jeu l'avenir du malade tout autant que le processus tumoral. Le problème le plus courant et le plus délicat étant l'association d'un thymome et d'une myasthénie.

4°) Nous décrirons successivement le traitement chirurgical avec les problèmes d'anesthésie chez le myasthénique, les voies d'abord, les indications et les problèmes d'exérèse, les résultats puis le traitement par les agents physiques et par la chimiothérapie.

II - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

A) Précautions générales

1°) En tant que chirurgie intrathoracique, la chirurgie du thymus impose un bilan pré-opératoire complet, mais particulièrement axé sur les fonctions respiratoires et cardiaques

. les épreuves fonctionnelles respiratoires sont obligatoires

. la kinésithérapie respiratoire et la préparation psychologique de l'opéré à une éventuelle assistance ventilatoire sont utiles.

2°) L'anesthésie doit être bien codifiée

. Assurer de bonnes voies d'abord veineuses y compris aux membres inférieurs, en cas de clampage cave supérieur.

. Par ailleurs, le risque de voir survenir une

crise myasthénique grave dans les suites opératoires amène à prendre trois précautions dans la chirurgie des tumeurs du thymus.

- intubation systématique

- proscrire les pachycurares en raison de leurs impacts au niveau de la plaque motrice, les curarisants dépolarisants, à action rapide, peuvent à la rigueur être utilisés pour une intubation difficile, mais avec beaucoup de prudence.

- n'opérer qu'en milieu correctement équipé en matière de réanimation respiratoire car une assistance respiratoire post-opératoire peut devenir nécessaire.

B) Précautions d'anesthésie chez les myasthéniques

Les problèmes posés par la réanimation des myasthéniques opérés de leur thymus avec ou sans thymome, dépendent pour une grande partie de leur fonction respiratoire et du bon équilibre de leur traitement.

1°) Période pré-opératoire

Elle est indispensable et est dominée par trois sortes de problèmes

a) Préparation médicamenteuse

. Il faut rééquilibrer si besoin le traitement anticholinestérasique en sachant que le surdosage est plus fréquent que le sous-dosage. La réduction se fera progressivement pour éviter le risque de décompensation respiratoire et d'une aggravation des troubles de la déglutition.

. En cas d'aggravation récente de la myasthénie, essayer de faire la distinction entre poussée aiguë de la maladie et crise cholinergique par surdosage. On peut

être amené dans ces cas à mettre le malade sous respirateur de façon à pouvoir, en toute sécurité, stopper le traitement anticholinestérasique et faire le point (cas de l'observation n°5).

b) Préparation respiratoire

Elle comporte systématiquement une rééducation par les kinésithérapeutes tant sur le plan musculaire que sur le drainage des sécrétions et l'éducation de la toux.

c) Préparation psychologique

- Les myasthéniques sont des sujets très anxieux et très vulnérables, chez lesquels toute émotion peut aggraver la maladie. Aussi l'instauration d'un climat de confiance est-elle capitale.

- Cette période pré-opératoire est fondamentale. Un minimum d'une semaine est raisonnable, permettant la kinésithérapie, l'ajustement du traitement et le bilan général de la myasthénie.

2°) En période opératoire

- la prémédication ne doit comporter aucun dépresseur ventilatoire central, en particulier les morphiniques.

- Dans notre série la prémédication est toujours à base d'Atropine, et l'apport d'anticholinestérasiques est supprimé la veille de l'intervention.

- Abstention de tout curare et de toute substance myorelaxante.

- Intubation naso-trachéale, sous anesthésie locale.

- Induction faite au Pentothal, Brietal ou Alfatérine après dénitrogénation.

- L'entretien est assuré la plupart du temps par le mélange oxygène - protoxyde d'azote.

- Des doses importantes de morphino-mimétiques ont été administrées, mais toujours à distance de la fin de l'intervention, de façon à entretenir non seulement une analgésie opératoire suffisante mais aussi une analgésie résiduelle de réveil confortable.

3°) En période post-opératoire

- Les suites opératoires sont dominées par le risque de survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë, justifiant la ventilation artificielle post-opératoire, quelle que soit la gravité de l'atteinte des sujets.

- La rémission clinique classique de 24 à 72 heures permet de pratiquer le sevrage des anticholinestérasiques pendant cette période évitant ainsi l'apparition d'une crise cholinergique.

- Le sevrage du respirateur se faisant progressivement sous surveillance clinique et gazométrique, est suivi de l'extubation 12 à 48 heures après. Elle doit toujours se faire en l'absence d'incident infectieux et d'encombrement bronchique, après l'ablation des drains thoraciques et le retour du transit digestif.

Dans notre série, la durée de ventilation s'échelonne de 24 heures à 4 jours.

- Le sevrage est maintenu jusqu'à l'extubation. Par la suite les anticholinestérasiques sont réintroduits à petites doses, afin d'améliorer la voix, la déglutition ou la mastication , doses n'ayant rien de comparable avec celles pré-opératoires. En général, un à trois comprimés de Prostigmine ou de Mestinon suffisent (observation n°17) mais il est des cas où cette posologie devra être régulièrement augmentée (observations n°1 et n°12). Dans un cas (observation n°5) le sevrage total a pû être obtenu pendant 2 ans. Dans

l'observation n°24, la reprise d'un comprimé de Mytelase ne se fera qu'au 8ème jour.

C) Les voies d'abord

- Dans la pratique chirurgicale actuelle, et sous réserve de rares cas particuliers, le médiastin est abordé soit par sa face antérieure, grâce à une sternotomie médiane et totale, soit latéralement, à travers la cavité pleurale, par une thoracotomie qui pourra être large (grande thoracotomie postéro-latérale) ou économique (thoracotomie antéro-latérale).

- Ces voies d'abord dépendent de la localisation, du volume, et des signes cliniques et radiologiques d'encapsulement ou d'invasion de la lésion thymique à opérer.

- Enfin, nous décrirons à part la technique de la cervicotomie pure remise à l'honneur ces dernières années par LE BRIGAND (122) pour l'ablation des vertiges ou des hyperplasies modérées du thymus en cas de myasthénie.

1°) La sternotomie médiane verticale

a) Avantages

- C'est la voie d'abord la plus directe, d'exécution aisée, permettant très souvent de ne pas ouvrir les plèvres. Le jour qu'elle donne est remarquable sur le médiastin, faible sur les deux hémithorax.

- Elle se sépare très facilement et a l'avantage de provoquer peu de retentissement ventilatoire en cas de myasthénie.

b) Inconvénients

- Son inconvénient majeur est le risque d'infection si une trachéotomie devient nécessaire mais cela est maintenant exceptionnel depuis la codification de l'assistance respiratoire et des soins post-opératoires.

- Elle laisse une longue cicatrice présternale, parfois chéloïde et disgracieuse. Mais si l'on prend soin de fermer le sternum avec un nombre d'anses de fil métallique suffisant (5 à 6), de refaire le plan musculo-périosté et sous-cutané au fil résorbable et de terminer par un surjet intradermique au même fil résorbable, la cicatrice est très discrète.

c) Ses dangers

- Dès l'ouverture du sternum il suffit de dissocier le tissu celluleux qui nappe les différents organes médiastinaux et de récliner délicatement les culs de sac pleuraux, pour trouver le contact avec la tumeur du thymus qui appartient presque toujours aux étages supérieur et moyen.

- Le premier danger est le tronc veineux innominé gauche qui barre la partie supérieure du champ opératoire, il faut le disséquer assez loin de chaque côté de façon à éviter de le déchirer par élongation forcée, à mesure que l'on ouvre le sternum. Dans les tumeurs malignes du thymus ce tronc est d'ailleurs souvent pris dans la tumeur ou laminé à sa surface et adhérant à la coque tumorale.

- Les nerfs phréniques doivent être soigneusement préservés, ils peuvent se trouver en position très latérale. Si la tumeur est mal limitée et se développe latéralement, il faut repérer préalablement le nerf tout en haut du champ de dissection de façon à en conserver le contrôle.

- Les nerfs récurrents, si le droit est peu menacé, à l'inverse le gauche qui naît du pneumogastrique à la face antéro-externe de l'aorte horizontale, à l'aplomb

de la carotide gauche, se trouve exposé chaque fois qu'on libère une tumeur dans le médiastin moyen, lorsque cette tumeur se développe vers la gauche et en arrière.

- Le coeur et le péricarde occupent l'étage inférieur, il n'est pas rare qu'une tumeur adhère ou envahisse le péricarde. On pourra dans ce cas ouvrir le sac péricardique aussi largement qu'il sera nécessaire pour apprécier la nature et l'extension de l'adhérence ou de l'envahissement et enlever en bloc avec la tumeur une partie du péricarde.

- Les plèvres sont dans la mesure du possible respectées, mais leur blessure accidentelle est sans gravité et il ne faut pas hésiter à les ouvrir délibérément si l'exploration des lésions ou leur exérèse doit en être facilitée. Elles seront drainées en fin d'intervention.

d) Indication

- Cette voie est utilisée pour les petites tumeurs rétro-sternales, elle permet un curage complet de la loge thymique et de la base du cou. De même on peut l'utiliser pour les volumineuses tumeurs de siège médian à débord bilatéral.

2°) La thoracotomie antéro-latérale

a) Technique

- Patient en décubitus latéral, le bras du côté opéré est relevé et fixé, sans traction excessive sur le cadre de la table d'opération.

- La thoracotomie s'étend du sternum à la ligne axillaire moyenne, elle passe dans le 3ème espace intercostal permettant une cicatrice cutanée sous-mammaire chez la femme, sous-pectorale chez l'homme laissant une cicatrice généralement fine.

- L'ouverture de l'espace doit être poussée

le plus loin possible en arrière.

- Au besoin, on s'élargit en coupant le cartilage costal sus et sous-jacent qui sera facilement reconstitué par suture en fin d'intervention.

- En cas de nécessité elle peut être aggrandie par une sternotomie transversale, voire une thoracotomie antérieure contro-latérale mais la voie d'abord devient alors assez délabrante sans donner la même liberté de manoeuvre que la sternotomie médiane ou que la thoracotomie postéro-latérale.

b) Cas particulier

La thoracotomie antérieure unilatérale ne donne aucun jour, elle est difficile à fermer, elle est actuellement abandonnée pour la chirurgie du thymus.

c) Indication

- Ce sont les petites tumeurs médianes ou débordant dans un hémithorax.

- C'est également une excellente voie d'abord pour la chirurgie du thymus sans tumeur au cours d'une myasthénie.

3°) La thoracotomie postéro-latérale

a) Technique

- Patient en décubitus latéral, bras pendant en avant, elle reste la voie la plus large mais n'expose qu'un hémithorax.

- Jamais trop basse (4ème ou 5ème espace intercostal), avec ou sans résection costale suivant l'âge, la rigidité du thorax, l'état de la plèvre.

- Elle donne une vue complète sur toute la

hauteur et toute l'épaisseur du médiastin.

- Du côté droit, la section de la crosse de l'azygos si nécessaire, permet d'ouvrir très largement le médiastin supérieur.

- Du côté gauche, la crosse de l'aorte, d'où partent la carotide et la sous-clavière gauche, représente un obstacle dont il faut s'accomoder en prenant soin de ménager le phrénique, le pneumogastrique, le récurrent et le canal thoracique.

b) Indication

Cette voie est pratiquée lorsque la tumeur est volumineuse surtout lorsqu'elle est unilatérale et que l'on envisage un geste éventuel sur le pédicule pulmonaire.

4°) Nos observations

a) Sur 29 patients présentant une tumeur du thymus, nous avons pratiqué :

. 4 fois une sternotomie médiane

. 11 fois une thoracotomie antéro-latérale dans le 3ème espace intercostal (6 fois à gauche, 5 fois à droite)

. 13 fois une thoracotomie postéro-latérale (9 fois à droite, 4 fois à gauche).

b) Une fois une biopsie de Daniels (observation n°4) : patient de 36 ans présentant une volumineuse tumeur du médiastin débordant dans les deux hémithorax, dépassant largement en bas la bifurcation trachéale, envahissant de profil le médiastin antérieur et moyen. Le patient présentait une dyspnée importante l'empêchant de s'allonger. Une biopsie de Daniels a été réalisée mais l'examen anatomo-pathologique n'a pû retrouver aucune lésion permettant de découvrir la nature de la tumeur

médiastinale. Malheureusement le décès survint en post-opératoire immédiat, l'autopsie révélant un thymome de 1100 envahissant de type épithélio-lymphocytaire.

- L'incertitude du pronostic fondée sur l'examen histologique, la nécessité aujourd'hui reconnue d'explorer chirurgicalement toutes les tumeurs du thymus limitent l'intérêt des biopsies pré-opératoires, on ne la réserve qu' au diagnostic de tumeur non opérable.

- La biopsie pré-scalénique de Daniels permettra parfois de prélever directement le pôle supérieur palpable de la tumeur.

- Notons que les tumeurs du thymus en dehors des "thymomes d'emprunt" donnent rarement des métastases ganglionnaires.

- Elle se fait du côté malade en cas d'affection latéralisée, à droite quand la lésion est médiane (les lymphatiques du côté gauche se drainant en partie à droite).

5°) Les complications sont rares :

- Une fois (observation n°26) la thoracotomie postéro-latérale a été pratiquée trop bas (7ème espace intercostal) pour une tumeur du médiastin antéro-inférieur évoquant un kyste pleuro-péricardique, il s'agissait en fait d'une tumeur thymique dont le pôle supérieur fut un peu difficile à libérer.

- Ceci confirme qu'il vaut mieux pratiquer une thoracotomie postéro-latérale plutôt plus haute que basse (4ème - 5ème espace).

- Une complication au cours d'une thoracotomie antéro-latérale (observation n°2) liée à la position du bras du patient pendant l'intervention entraînant une paralysie du plexus brachial de type inférieur avec paralysie radiale gauche nécessitant une intervention chirurgicale (transplantation de son cubital antérieur sur les extenseurs des doigts et

du fléchisseur superficiel de l'index sur les adducteurs du pouce) avec un bon résultat.

La bonne position du patient doit donc toujours être bien vérifiée. En particulier, aisselle et bras bien dégagés mais sans traction excessive.

- Le patient de l'observation n°16 a présenté un syndrome de Claude-Bernard Horner droit ; il s'agissaît d'un thymome du médiastin postéro-supérieur dont l'exérèse a dû intéresser le sympathique thoracique et vraisemblablement le stellaire. Le même patient présentera également un épanchement pleural qui sera ponctionné et ne récidivera pas.

- Notons une névralgie intercostale dûe à un petit cal vicieux au niveau de la fracture du col de la 5ème côte droite persistant un an après l'intervention (observation n°26).

- Enfin, notons deux parésies diaphragmatiques post-opératoires après dissection du phrénique pour des tumeurs bien encapsulées (observations n°2 et n° 19).

6°) Cas particuliers chez les myasthéniques sans tumeur

L'exérèse des thymus non tumoraux a comme principale indication la myasthénie.

a) Actuellement la voie cervicale est la plus employée et est sans doute la technique la meilleure pour étendre la thymectomie systématique à tous les myasthéniques.

- Remise à l'honneur par les chirurgiens du Mont Sinaï Hospital de New York (KARK -101-, KIRSCHNER -100-, PAPATESTAS -101) depuis 1967, elle est couramment employée pour les formes sans tumeur (LE BRIGAND-110-, MAGGI -132-).

- Pour LE BRIGAND (110), la voie cervicale facilite considérablement la chirurgie du thymus chez les myasthéniques. C'est une intervention rapide, totalement exsangue et

atraumatique, permettant toujours de réduire considérablement la durée de l'assistance respiratoire post-opératoire. Le temps opératoire le plus délicat est représenté par la dissection des cornes inférieures du thymus adhérentes au péricarde. Lorsque l'exérèse ne peut être totale, il est possible de "s'agrandir par une fente verticale du manubrium sternal sur 4 à 5 cm seulement".

b) Les contre-indications sont :

- les sujets obèses et les sujets de plus de 40 ans.

- l'existence bien entendu d'une tumeur du thymus.

- la présence d'une trachéotomie.

c) Dans notre courte série de sujets myasthéniques sans thymome (5 cas), nous en avons une observation (n°24) où l'extraction du thymus a été très facile, les suites opératoires très simples, la ventilation artificielle fut, en raison d'une crise cholinergique, de 24 heures et l'extubation survint à la 36ème heure.

D) Les indications

1°) Dans les tumeurs du thymus, en raison du doute habituel quant au diagnostic exact et quant à la nature bénigne ou maligne de ces tumeurs, la thoracotomie exploratrice doit être systématique, elle permet

a) D'apprécier le caractère macroscopique invasif ou non de la tumeur et donc d'en déduire la thérapeutique ultérieure.

- Ce caractère invasif n'est pas toujours évident d'emblée, il doit être recherché systématiquement et

doit faire considérer cette tumeur comme maligne même si l'aspect microscopique est bénin.

- On parlera donc de tumeur bien encapsulée en principe bénigne et de tumeur invasive considérée comme maligne. Toutefois leur malignité reste particulière, elle est loco-régionale et les métastases sont exceptionnelles.

b) Elle permet parfois de trouver des connexions entre le thymus et la tumeur, l'existence d'un pédicule supérieur a un intérêt diagnostique immédiat non négligeable (retrouvé dans 6 de nos observations n° 2 - 7 - 10 - 19 - 29 et 31).

c) Enfin elle permettra l'exérèse ou la biopsie selon l'importance du caractère invasif.

2°) Dans le cas particulier de la myasthénie sans tumeur du thymus

Actuellement, l'indication de la thymectomie est portée dans tous les cas de myasthénie (MAGGI -132-, PAPATESTAS -166-, LE BRIGAND -110) avec un élargissement des indications aussi bien pour les formes mineures, que pour les formes graves classées III et IV selon OSSERMANN (160), sans aucune distinction de sexe et d'âge, avec deux exceptions cependant :

a) les formes oculaires pures sans thymome (la thymectomie ne les améliore pas)

b) les malades se trouvant dans des conditions pathologiques indépendantes de la myasthénie, conditions si graves que le malade est inopérable.

On admet en général d'opérer les malades quand le traitement anticholinestérasique est de moins en moins efficace, chez qui la maladie évolue quand même et s'aggrave malgré

les doses croissantes.

Il ne faut pas opérer dans une phase d'évolution péjorative aiguë, le patient doit avant tout être rééquilibré par un traitement médical pré-opératoire.

E) Les problèmes d'exérèse

1°) Les tumeurs du thymus

a) Les tumeurs bien encapsulées

- En principe ne posent pas de gros problèmes d'exérèse.

. Dans tous les cas, il s'agit d'une formation libre, bien limitée, encapsulée, parfois un peu bosselée et irrégulière, se séparant sans difficulté des structures avoisinantes.

. Il faut commencer sa dissection par le bas, la libération se fera de proche en proche du péricarde aux gros vaisseaux, dissection soigneuse avec le tronc veineux innominé qui lui est postérieur. On terminera par le pédicule supérieur.

. Notons que les tumeurs thymiques même encapsulées sont parmi celles qui englobent le plus facilement nerfs et vaisseaux. Il s'agit le plus souvent des nerfs phréniques dont la dissection parfois difficile, est faite de proche en proche en sculptant dans la tumeur. Il n'existe pas d'ascension de la coupole diaphragmatique si la tumeur est bien encapsulée. Par contre, la dissection provoquera une parésie diaphragmatique post-opératoire. Nous en avons deux observations (n°2 et 19).

. Enfin il faut se méfier car le thymome peut être bien encapsulé, sauf en un point, l'envahisse-

ment étant plus ou moins évident mais signant quand même le caractère invasif.

- Nos observations

Sur nos 29 tumeurs thymiques, 10 étaient macroscopiquement bien encapsulées et extirpables sans problème.

b) Les tumeurs invasives

- Leur caractère invasif est habituellement évident dès l'ouverture du thorax ; elles sont complètement bloquées dans le médiastin et inextirpables. Parfois ce caractère est plus ou moins évident, la tumeur est mal encapsulée, ses limites sont moins nettes, elle devient irrégulière creusée d'incisions profondes, avec des aspects proliférant par endroit, elle peut alors envahir plus ou moins la plèvre médiastine, le péricarde, la veine cave supérieure, le tronc veineux innominé, le poumon, les vaisseaux de la base du cou, les phréniques.

- L'exérèse

. Leur extirpation est très difficile, la dissection toujours laborieuse, elle se fait de bas en haut, les dangers vasculaires étant en arrière de la tumeur.

. L'ouverture du péricarde permet d'évaluer l'envahissement du myocarde (observations n° 14 - 23 - 28) et parfois de pratiquer l'exérèse en réséquant une collerette de péricarde (observation n°20).

. Le nerf phrénique peut également être sculpté dans la masse tumorale, laissant au besoin du tissu tumoral le long du nerf (observations n°11 et 18) ; parfois il doit être sacrifié (observations n°3 et 9).

. Une pleurectomie partielle et une lobectomie pumonaire peuvent être nécessaires.

. Le tronc veineux innominé peut être sectionné et ligaturé (observations n°9 et 14) parfois réparé (observations n°3 et 30).

. La veine cave supérieure peut également être blessée nécessitant une suture latérale (observations n°11 et 30).

. En cas de syndrome veineux cave supérieur, un geste vasculaire décompresseur associant thrombectomie ou dérivation peut être réalisé quelque soit le type tumoral et la qualité de l'exérèse (MICHAUD -143-, TOTY -212-, VAN DE CASTEELE et SOOTS -218-).

. Dans tous les cas le curage cellulo-lymphatique cervico-médiastinal doit être soigneux.

- Biopsie

. Dans certains cas, tout geste est impossible et on doit se contenter d'une biopsie pour guider le traitement ultérieur. L'anatomo-pathologiste recueillera lui-même les prélèvements et fixera la pièce de façon à réaliser un examen en microscopie électronique.

. Une tentative de résection de la tumeur peut être envisagée pour favoriser l'action de la radiothérapie.

. Il est intéressant de laisser des clips de repérage quelle que soit l'exérèse en cas de tumeur envahissante pour mieux focaliser la cobaltothérapie.

- Nous avons pratiqué

	Tumeur encapsulée Exérèse complète	Tumeur Invasive Exérèse complète	Tumeur invasive Exérèse partielle	Tumeur invasive Exploratrice biopsie	Total
Sternotomie	2		2		4
Thoracotomie antéro-latérale	5	4		3	12
Thoracotomie postéro-latérale	3	3	1	5	12
Biopsie de Daniels				1	1
Total	10	7	3	9	29

Donc sur nos 19 tumeurs macroscopiquement envahissantes, 7 ont pû avoir une exérèse complète, 3 une exérèse partielle et 9 une simple biopsie.

Nous comptons deux décès per-opératoires. Il s'agissait à chaque fois de volumineuse tumeur envahissant tout le médiastin. Dans l'observation n°4, une simple biopsie de Daniels avait été proposée devant cette énorme tumeur envahissant les deux hémithorax avec syndrome cave supérieur, l'intervention a été réalisée sous anesthésie générale. Malheureusement au réveil l'extubation s'avèrera impossible, un syndrome asphyxique deviendra rapidement irréversible. Dans l'observation n°32, la patiente était en assistance respiratoire depuis un mois ne supportant le sevrage que dix minutes par jour, c'est pourquoi une tentative de réduction tumorale fut tentée. Malheureusement la tumeur envahissait le péricarde

et le myocarde, le lobe supérieur gauche et tout le médiastin, l'exérèse entraîna une hémorragie difficilement controlable et le décès survint par désamorçage cardiaque.

Nous n'avons à déplorer qu'une complication post-opératoire liée à l'exérèse en l'occurence une paralysie récurrentielle gauche pour l'exérèse d'une tumeur envahissante antéro-moyenne gauche, le pneumo-gastrique gauche ayant été sacrifié.

2°) La thymectomie pour myasthénie sans thymome

a) L'exérèse thymique

- elle doit être totale, emportant tout le thymus et le tissu cellulo-graisseux des alentours, surtout en cas de thymus vestigial, pour être bien sûr de ne pas laisser dans la loge des ilôts thymiques.

- la trachéotomie post-opératoire est devenue exceptionnelle depuis la codification de l'assistance respiratoire et des soins post-opératoires.

b) Le résultat des thymectomies

Sur nos 6 patientes thymectomisées, une seule présentait un thymome et une érythroblastopénie (observation n°1). Un cas s'est révélé être à postériori une myopathie, rappelant les difficultés diagnostiques (observation n°22).

Obs.	TRAITEMENT PRE-OPERATOIRE	DUREE VENTILATION ARTIFICIELLE	EXTUBATION	ABLATION DRAIN	REPRISE TRANSIT	REPRISE DES ANTI-CHOLINESTERASIQUES	EVOLUTION
1	20 cps Prostigmine	3 jours	4ème jour puis réintubation du 8e au 10e j	médiastin 1er jour thorax 2ème jour	4ème jour	2ème jour 1/4mg x 3 15e jour 3/4 mg/3 Prostigmine	Décès 6 mois Hépatite bronchopneumopathie
5	10 cps Mestinon	36 heures	48e heure	2ème jour	2ème jour	Sevrage total	asthénie - travaille 4 cps Prostigmine 4 cps Mestinon 4 cps Aldactone
12	8 cps Prostigmine	4 jours	4 jours1/2	3ème jour	2ème jour	4ème j : 5 cps 7ème j : 3 cps Prostigmine	plus de médicament depuis 1978 - naissance d'un (1981
17	4 cps Mestinon 2 cps Aldactone	2 jours	4ème jour	2ème jour	2ème jour	3ème j : 2cps Mestinon puis arrêt	activité plein temps 2 cps Mestinon
22	6 cps Prostigmine 3 cps Mestinon 3 cps Aldactone	2 jours	4ème jour	2ème jour	2ème jour.	sevrage total	diagnostic de myopathie en 1977 va bien : Myoviton + Cortine
24	6 cps Mytelase	24 heures	36ème heure	1er jour	1er jour	8ème jour 1 cp Mytelase	va bien 3 cps Mytelase

Suites opératoires et évolution

c) Les résultats de quelques auteurs

	Amélioration	Pas d'amélioration	Décès
NAMBA 169	53 - 31%	44 - 26%	72 - 43%
COULON 34	11 - 33%	10 - 29%	13 - 38%
LE BRIGAND 73	46 - 63,1%	7 - 9,6%	20 - 27,3%
CAPSALAS 14	4 - 28,5%	4 - 28,5%	6 - 43%

Résultats de la thymectomie pour thymome chez le myasthénique

	Amélioration	Pas d'amélioration	Décès
NAMBA 744	68%	18%	14%
GOULON 43	81%	14%	5%
LE BRIGAND 175	87,5%	6,8%	5,7%
CAPSALAS 50	72%	28%	0%
GAMONDES 54	75,9%	22,2%	0
RIBET 26	67,5%	27,5%	0

Résultats des malades thymectomisés pour myasthénie sans thymome

III - LA RADIOTHERAPIE

A) Généralités

- Elle intervient le plus souvent comme complément de l'acte chirurgical.

- Au départ l'irradiation n'a été considérée que comme un acte dont l'efficacité était plus ou moins discutée, donnant des résultats décevants (BARIETY et COURY -10-).

- Depuis longtemps le thymus normal et le thymus hyperplasique étaient reconnus radiosensibles, le problème de l'irradiation des thymomes est plus complexe en fait cela dépend surtout du type cellulaire.

- Actuellement l'efficacité de la radiothérapie est reconnue par de nombreux auteurs (ARIARATNAM -3-, CHAHINIAN -34-, GOLDMAN -79-, MARKS -136-, PENN -169-, PONS -174-, POSNER -175-, SELLORS -198-). Cependant l'incidence exacte de la survie est inconnue.

B) Selon le type histologique

- Les formes à prédominance lymphocytaire sont les plus sensibles, elles ont une radio-sensibilité comparable à celle des lymphosarcomes.

- Pour certains auteurs les thymomes à prédominance épithéliale seraient radio-résistants (KORNFELD -104-, OSSERMAN -161-, WILKINS -226-) mais cette opinion n'est pas partagée par tous (GOLDMAN -79-, LEGG -111-, MARKS -136-, SELLORS -198-).

- Pour PONS (174) leur choix est basé sur l'analogie existant avec le traitement d'une autre maladie à développement loco-régional qui est la maladie de Hodgkin.

Pour eux la radio-sensibilité moyenne est élevée, puisque la stérilisation locale est possible avec des doses compatibles avec la tolérance des tissus sains avoisinants.

C) Technique

- Après les constatations du chirurgien qui aura apprécié l'aspect macroscopique de la tumeur, le résultat histologique de l'anatomo-pathologiste et le bilan clinique, on pourra délimiter le "volume cible" à irradier.

- Le plus souvent on irradie la loge thymique et les aires adjacentes, le médiastin jusqu'à la douzième vertèbre dorsale, les hiles pulmonaires et les aires ganglionnaires sus-claviculaires.

- Le choix du type de rayonnement à utiliser a en fait peu d'importance.

. Actuellement on utilise la photonthérapie de très haute énergie (accélérateur linéaire) donnant 100% d'efficacité à 4 cm et 80% à 10 cm, on n'utilisera donc qu'un champ antérieur.

. Si l'on utilise la cobaltothérapie ne donnant que 100% à 5 mm et 50% à 10 cm, on utilisera un champ antérieur identique et un champ postérieur médiastinal seul.

- Les doses dépendent en principe du type cellulaire.

. Pour les thymomes de type épithélial on délivrera 5000 Gy sur 5 semaines à raison de 2,00 Gy par jour 5 jours par semaine, il existe alors un problème de surdosage au niveau de la moelle à partir de 45,00 Gy, on utilisera alors des champs obliques antérieurs.

. Certains délivrent jusqu'à 60,00 Gy.

. Pour les autres types, en particu-

lier le Hodgkin, on délivrera 35,00 Gy à 40,00 Gy.

- Certains auteurs RIBET (181), GUERIN (88) sont partisans de compléter cette irradiation de base par une deuxième irradiation 6 à 10 mois plus tard, en donnant cette fois des doses de l'ordre de 20,00 à 30,00 Gy.

- Enfin HILARIS (94) préconise d'implanter dans la tumeur résiduelle des éléments radio-actifs type Iode 125. Cela complète l'irradiation externe post-opératoire habituelle sans dépasser la tolérance normale des tissus.

- Le même auteur constate que la plèvre est intéressée par le processus tumoral dans 2/3 des cas des tumeurs invasives. Il propose de leur instiller du phosphore radio-actif (P_{32}) dans la plèvre.

. 3 patients qui ont eu une instillation intra-pleurale de P_{32} n'ont pas eu d'épanchement pleural en dépit d'un envahissement de la plèvre, 2 de ces 3 patients ont été revus à 10 et 13 ans sans récidive tumorale.

. 15 millicuries de phosphore radio-actif (P_{32}) dilué dans 150 cm^3 de sérum salé sont instillés par les drains thoraciques avant leur ablation.

D) Indications

1°) Qui irradier

- Certains auteurs (RIBET -181-, GUERIN -88-, NEGRE -152-) proposent l'irradiation post-opératoire quelles que soient la nature de la tumeur et la qualité de l'exérèse.

- D'autres n'irradient que les tumeurs dont l'exérèse n'a été que partielle et les tumeurs inextirpables (SALYER -194-).

- Enfin pour la plupart des auteurs (LATTES -107-, BATATA -11-, MARKS -176-, LE BRIGAND -109-), ils irradient

toutes les tumeurs non encapsulées, que l'exérèse ait été totale ou non.

2°) Quand irradier

- La radiothérapie pré-opératoire est à rejeter pour CORNET (40). Il note qu'au dessous de 40,00 grays elle est inopérante, au dessous de 60,00 grays quoique réduisant la tumeur elle peut entraîner une sclérose interdisant une intervention. Il lui reproche également d'irradier des néoformations dystrophiques sans rapport avec le thymus.

A l'inverse pour RIBET (181) la radiothérapie pré-opératoire a été pratiquée à 12 reprises, permettant 8 résections secondaires jugées à priori comme étant impossibles ou dangereuses (syndromes caves supérieurs).

- La date de l'irradiation post-opératoire doit être précoce : deux à trois semaines au plus tard après l'acte chirurgical.

E) Nos observations

- Sur 19 thymomes envahissants, 16 ont reçu une irradiation post-opératoire (deux décès per-opératoires et 1 décès à 1 mois).

- Sur 10 thymomes bien encapsulés, 1 seul a été irradié (observation n°31), l'histologie ayant répondu : "sémino-goniome du thymus des plus typiques". Il va bien 3 ans après l'intervention.

- Sur les 16 tumeurs envahissantes, 7 ont eu une exérèse satisfaisante, 2 une réduction tumorale et 7 une simple biopsie.

- La radiothérapie a débuté entre trois semaines à deux mois après l'intervention recevant en moyenne 40 à 45 Gy , les extrêmes étant 20 et 60 Gy.

- Les inconvénients ont été mineurs, 3 fois des troubles digestifs (observations n° 9 - 13 et 34), 2 fibroses pulmonaires post-radiques (observations n° 15 et 18).

- Nous avons noté 3 fois une amélioration de la masse tumorale (observations n° 15 - 28 et 34) et 4 fois une amélioration du syndrome cave supérieur (observations n° 13 - 14 - 15 et 34).

- Sur ces 17 observations, 11 fois la chimiothérapie a été associée et nous avons à déplorer 8 décès (tous nos thymomes à prédominance épithéliale 5 cas, 1 lymphosarcome du thymus, 1 tumeur non classable mais évoquant le diagnostic précédent et 1 Hodgkin thymique.

- Enfin nous comptons une récidive 6 ans après l'ablation de la tumeur avec l'apparition de métastases pulmonaires et pleurales nécessitant une lobectomie inférieure droite et l'exérèse de la tumeur sous-pleurale (observation n° 16).

IV - LE TRAITEMENT MEDICAL ADJUVANT

A) La chimiothérapie

1°) Généralités

- Elle ne pourra être qu'un complément thérapeutique après la chirurgie et la radiothérapie.

- C'est un moyen de traitement qui n'a pas encore été systématiquement étudié, de nombreux articles ne sont pas exploitables en raison de l'absence de précision sur les drogues utilisées et la réponse de la tumeur.

- L'option thérapeutique était fixée soit par analogie avec les traitements de la maladie de Hodgkin,

soit à partir d'essais de nouvelle drogue en monochimiothérapie.

- Les moutardes azotées (Vincristine - Procarbazine - Vinblastine) furent utilisées mais il est difficile d'évaluer leur effet. Elles sembleraient peu efficaces de même que le chloraminophène.

- Par contre l'Adriamycine et le Cis-diamine Dichloroplatinim, ont montré une efficacité authentique (BOSTON -23-) : 13 mois de rémission pour un patient traité par le Cis-Diamine-Dichloroplatinium.

- CHAHINIAN (34) traita 5 patients avec une association de Bleomycine, Adriamycine, Cis-Diamine-Dichloroplatinium et Prednisone, 2 patients ont eu une amélioration objective, en l'occurence une diminution de 50% du volume tumoral, et deux autres furent stabilisés pendant 6 mois et 14 mois.

- Une nouvelle molécule la Maytansine qui donne des atrophies du thymus chez le rat (MUGERA -148-) est à l'essai.

2°) Nous avons 11 observations où l'association radiothérapie - chimiothérapie fut réalisée.

- Dans 4 cas, il s'agissait d'un Hodgkin à localisation thymique (3 vont bien -observations n° 9 - 21 et 30-, 1 est décédé -observation n° 3-).

- Dans 5 cas le décès surviendra dans un délai allant de 6 mois à 2 ans (observations n° 14 - 20 - 23 - 25 et 34).

- Enfin 2 cas sont toujours vivants, il s'agit

1) de l'observation n° 15 : biopsie par thoracotomie, l'examen anatomo-pathologique révèle un thymome pseudo-séminomateux. Après une cobaltothérapie de 60,00 grays, le patient recevra 6 cures de MOPP (Vincristine,

Méchloréthamine, Procarbazine et Preduisone). Arrêt de tout traitement depuis mai 1975.

2) L'autre observation (n° 27) était un carcinoïde thymique, une simple biopsie avait été réalisée, la chimiothérapie comprenant Adriblastine - Vehem - Cyclophosphamide + Solupred avec maintien des corticoïdes entre les cures est entreprise. A la fin de la quatrième cure il existe une régression tumorale supérieure à 50% sur les radiographies. Elle reçoit alors 32,00 grays par un champ antérieur et les cures de chimiothérapie sont reprises mais en supprimant l'Adriblastine, de décembre 1977 à avril 1980. Elle reçoit une cure par mois.

Actuellement elle va bien, la radiographie est normale.

3°) Notons deux incidents

- Une plaie nécrotique au niveau de l'avant-bras, provoquée par la perfusion d'antimitotiques (observation n° 34).

- L'apparition d'une varicelle maligne sous chimiothérapie avec baisse des globules blancs (1500), le décès survenant brutalement 9 jours après l'institution de la chimiothérapie faisant évoquer un accident thérapeutique (observation n° 3).

B) La corticothérapie

- La corticothérapie a été le plus souvent utilisée dans les formes associant thymome et myasthénie grave ainsi que dans les formes tumorales pures (KORNFELD -104-).

- HAUSSEN (1975) (90) suggéra que la corticothérapie était efficace dans le traitement des thymomes en se basant sur le traitement de 6 patients présentent une

myasthénie grave et un thymome malin.

- Récemment POSNER (175) démontra l'effet cytolytique de la corticothérapie dans un cas de thymome malin avec métastase épidurale.

- On connaît la présence de récepteurs glucocorticoïdes dans les tumeurs du thymus radio-induites de la souris (LEINEN -114-) mais la présence de récepteurs dans les tumeurs thymiques de l'adulte n'a pû être mise en évidence.

- SHELLITO (199) - CHAHINIAN (34), rapportent chacun un cas de thymome invasif régressant sous corticothérapie, le premier auteur utilise la Prednisone à haute dose (60 mg/jour), le second utilise l'ACTH (25 mg/jour pendant 10 jours puis l'emploi de Prednisone).

C) Immunothérapie

1°) Généralités

Bien que la fonction immunologique du thymus soit reconnue et bien explorée, l'immunothérapie n'a jamais été essayée dans les thymomes invasifs sauf quelques cas particuliers.

- CASTRO (30) démontra l'effet atrophique sur le thymus de souris du Corynebacterium Parvum . Il fut utilisé chez un patient de la série de CHAHINIAN (34) chez lequel on ne pouvait employer la chimiothérapie (myasthénie grave et pneumopathie) mais ce fut un échec. Il essaya chez un autre patient une immunothérapie avec le MER (Methanol Extraction Residue of BCG) associée à la chimiothérapie, échec également.

- Certains auteurs cherchèrent à sélectionner les drogues selon leurs effets sur les lymphocytes T ou les lymphocytes B. Il est bien connu que les lymphocytes retrouvés dans les thymomes invasifs sont des lymphocytes T (COSSMAN -42-, GRIFFIN -87-, LEVINE -125-, PEDRAZA -168-). On

a pû déterminer la sensibilité sélective des cellules T et B en culture in vitro.

OHNUMA (156) démontra que la L'Asparaginase était 2000 fois plus toxique pour les lymphocytes T que pour les lymphocytes B.

CHAHINIAN (34) se basant sur cette expérience l'essaya sur deux patients. L'un eut une rémission de 4 semaines, il n'y eut aucun effet sur le deuxième patient mais l'auteur constata une toxicité importante rendant intolérable ce produit.

2°) Nous avons essayé une immunothérapie (observation n° 20). Application du B.C.G. par Heaf Gun à raison d'une séance tous les huit jours pendant trois mois puis tous les quinze jours pendant quatre mois, la patiente ayant reçu une irradiation de 55,00 grays auparavant. Il y eut une rémission de 19 mois où apparurent alors des métastases pulmonaires. Une chimiothérapie fut entreprise (3 cures). Malheureusement le décès survint 7 mois après la récidive métastatique (2 ans et demi après l'exérèse du thymome invasif épithélial).

3°) En conclusion, le mode de sélection des drogues reste empirique, de nombreuses expériences sont encore nécessaires pour étudier l'effet des drogues sur le thymus normal et pathologique et leur efficacité chez les patients.

EVOLUTION ET RESULTATS

EVOLUTION ET RESULTATS

Il est difficile de comparer les différentes statistiques, la classification ayant évolué, et depuis EWING (59), en 1916 de nombreux auteurs ont proposé leur classification propre. Heureusement celle-ci s'est peu à peu clarifiée. Néanmoins il persiste un groupe tumoral occupant la loge thymique où le thymus est devenu plus ou moins reconnaissable et qui reste difficilement classable.

A) Les tumeurs bien encapsulées

1°) Elles représentent entre 25% et 50% des statistiques

	Nombre de thymome L.E.	Thymome bien encapsulé
MARY Congrès Chirurgie septembre 1973	452	224 - 49%
LE BRIGAND 1975	121	61 - 50,4%
RATATA	54	18 - 33%
SALYER	64	43 - 67%
Notre série	21	9 - 43%

2°) Dans notre série de 29 tumeurs du thymus, nous avons 10 tumeurs bien encapsulées, 9 sont des thymomes lympho-épithéliaux, un est un sémino-goniome du thymus (observation n° 31).

- Nous ne déplorons aucun décès per-opératoire mais deux décès tardifs (observation n° 1 décès à 6 mois lié à la pathologie associée, myasthénie et érythroblastopénie, observation n° 8 décès après 3 ans lié là aussi à la pathologie associée (érythroblastopénie).

- Il n'y a eu aucune récidive.

MARY (138) au Congrès de 1973 en rapporte 4% sur une série de 224, LE BRIGAND (109) n'en rapporte aucun sur 61 cas. Cette notion de récidive conduit quelques auteurs à pratiquer systématiquement une cobaltothérapie après l'exérèse. (RIBET -181-)

- L'évolution favorable est donc bonne dans notre série : 8 fois, dont quatre observations avec plus de 5 ans de recul :

observation n° 2 : 12 ans
observation n° 7 : 10 ans
observation n° 10 : 8 ans
observation n° 19 : 5 ans.

Les autres observations ont un recul de 4 ans à 1 an. L'évolution favorable est donc de 80%.

3°) Les auteurs présentant des statistiques sur 5 ans retrouvent en moyenne une évolution favorable de 80% à 85% (MARY -138-), de 63% pour GALY (70).

B) Les tumeurs invasives

1°) Globalement la survie à 3 ans est de 60%, à 5 ans de 40% (LE BRIGAND -109-). Mais ce groupe n'est pas homogène. Il comporte des thymomes retenus comme invasifs dès qu'existent des adhérences notables, ayant fait l'objet de tumorectomie à visée radicale (56% des cas) et de thymomes envahissants non extirpables (19% des cas).

2°) Dans notre série sur 19 tumeurs envahissantes, 7 ont eu une exérèse satisfaisante (36%), 12 une simple biopsie (64%).

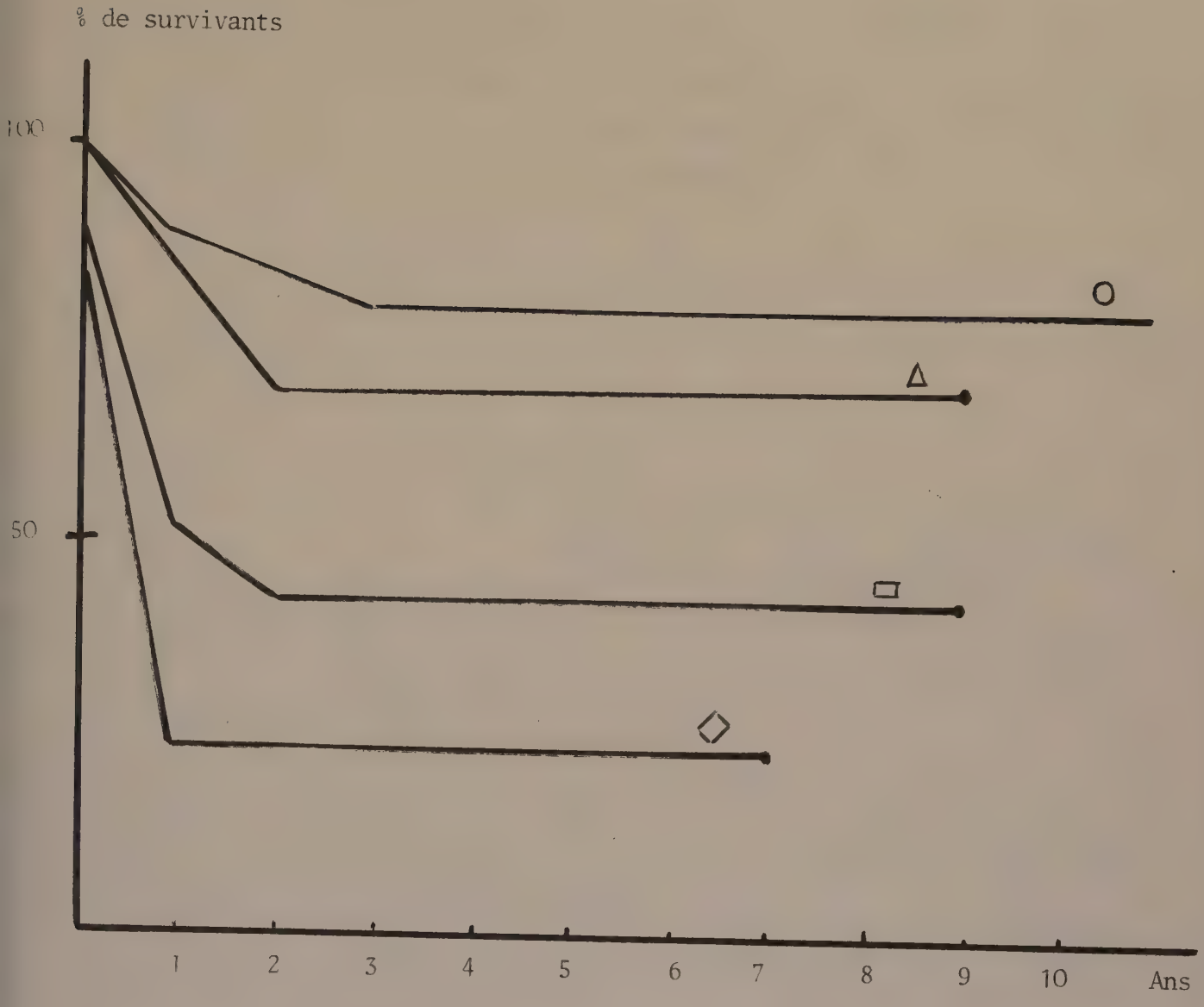
a) Sur les 7 patients ayant eu une exérèse, 2 sont décédés (observation n° 3, Hodgkin thymique, décès 2 ans après l'intervention de varicelle maligne sous chimiothérapie) et l'observation n° 20 : il s'agissait d'un carcinome thymique, 2 ans après l'exérèse.

. Parmi les 5 patients vivants (observations n° 9 - 11 - 16 - 18 et 30) notons deux Hodgkin thymiques (n° 9 et 30),trois thymomes lympho-épithéliaux (n° 16 - 18 - et n° 11.

. Nos patients vivants ont un recul allant de 9 ans (observation n° 9) à 3 ans (observation n° 30).

b) 12 patients ont subi une simple biopsie

- Nous comptons 2 décès per-opératoires (observations n° 4 et 32), deux décès précoces 1 mois (observation n° 6- et 2 mois (observation n° 13), cinq décès tardifs entre 5 mois et 1 an (observations n° 14, 23, 25, 28, 34), donc au total 9 décès qui comprennent 4 carcinomes thymiques à cellules épithéliales (observations n° 25 - 28 - 32 et 34), 3 thymomes lympho-épithéliaux (observations n° 6 - 13 et n° 4 dont l'histologie était maligne, un lymphome malin du thymus n° 14 et une tumeur non classable n° 23.



SURVIE GLOBALE SELON LE TYPE DE TUMEUR
ET LE TYPE D'INTERVENTION

○ Tumeurs bien encapsulées
△ Tumeurs invasives : Exérèse
▭ Tumeurs invasives : Exérèse ou biopsie
◇ Tumeurs invasives : Biopsie

- Il reste donc trois patients vivants : celui de l'observation n° 15 va bien avec 7 ans de recul : il s'agissait d'un thymome pseudo-séminomateux, celui de l'observation n° 21 (5 ans) : Hodgkin thymique, enfin celui de l'observation n° 27, carcinoïde du thymus.

3°) Au total nous comptons 11 décès sur 19 tumeurs envahissantes soit 57,9% et sur l'ensemble des tumeurs du thymus opérées 13 décès sur 29, soit 44,8%. L'évolution favorable est donc de 55,2%.

Résultats

		Thymome bien encapsulé	Thymome invasif Exérèse	Thymome invasif biopsie	Total
Mortalité	opératoire			2	2
	secondaire < 5 mois	1 myasthénie érythro.		2	3
	tardive	1 érythro.	2	5	8
Survie	1-3 ans	3	1		4
	> 3 ans	5	4	3	12

Evolution de 29 tumeurs du thymus

Tableau récapitulatif des tumeurs invasives selon le type d'intervention et le traitement

Thymomes invasifs	Nbr	Exérèse totale	Résection biopsie	Biopsie	Rth.	Chimio.	DCD	Vivants
Mixte L.E.	6	3		3	4	0	3	3
A prédominance épithéliale	5	1		4	4	3	5	0
Hodgkinien	4	3	1		4	4	1	3
Carcinoïde	1			1	1	1		1
Lymphosarcome thymique	1			1	1	1	1	
Non classable	1			1	1	1	1	
Pseudo-séminomateux	1			1	1	1		1

Pour GALY (70) le taux de survie à 5 ans des thymomes lympho-épithéliaux encapsulés ou invasifs n'est guère différent mais à 10 ans seuls survivent les patients dont la tumeur, encapsulée, avait pû être extraite.

Taux de survie à 5 ans

	Recul de 5 ans	Survivants à 5 ans
GALY RENAULT 1970	86	53 61%
MARY 1973	284	190 66%
BERNATZ CLAGETT 1961	87	55 63%
LE BRIGAND 1975	123 (TEL)	75%
RIBET 1979	55	28 51%
BATATA 1973	54	42 77%
Notre série	22	14 63,6%

Sur 29 patients, 22 ont un recul supérieur à 5 ans.

C) Mode de dissémination de la maladie

1°) Le thymome malin a une dissémination essentiellement loco-régionale, la majorité des auteurs s'accorde sur cette notion (LATTES -107-, SAYLER -194-, BATATA -11-, GRAVANIS -86-). Ce développement loco-régional se fait vers les ganglions sus-claviculaires, cervicaux et sous-diaphragmatiques, selon un mode qui n'est pas sans rappeler celui de la maladie de Hodgkin.

- Mais il existe de rares métastases à distance. PONS (174) en décrit deux observations (1 métastase rénale et 1 ovarienne).

- La fréquence des métastases extra-thoraciques est

évaluée entre 1 et 15% (ROSAI -184-), 7% (BERNATZ -17-). Ce dernier sur 138 thymomes en retrouve 2 cas.

- WICK (225) à propos d'un cas de métastase cérébrale en retrouve 10 cas dans une revue de la littérature.

- En 1976, NICKELS (154) retrouve 30 cas publiés. Dans 67% des cas il s'agissait d'un thymome épithélial.

2°) Nous avons parmi nos observations quatre patients qui ont présenté des métastases extra-thoraciques.

. Observation n° 13 : il s'agissait d'un thymome envahissant lympho-épithélial. Le décès est survenu 6 mois après l'intervention, l'autopsie révéla deux métastases hépatiques reproduisant la structure typique du thymome lympho-épithélial.

. Observation n° 25 : thymome envahissant de type épithélial. Décès après 10 mois d'évolution, l'autopsie révéla des métastases pulmonaires, diaphragmatiques, ganglionnaires et rénales bilatérales reproduisant la structure du thymome épithélial.

. Observation n° 28 : thymome envahissant de type épithélial. Le décès survient 5 mois après la biopsie. Une laparotomie pour ictère avait trouvé une tumeur rétro-péritonéale reproduisant la structure du thymome malin à prédominance épithéliale.

. Observation n° 34 : thymome envahissant épithélial. Biopsie. Après 6 mois d'évolution apparition de métastases osseuses au niveau du rachis dorsal et du grill costal. Décès après 9 mois d'évolution.

Enfin, il faut noter une métastase pulmonaire (observation n° 16) survenant 6 ans après l'ablation d'un thymome

malin lympho-épithélial du médiastin postéro-supérieur, une lobectomie inférieure fut réalisée. Ce lobe contenait trois métastases formées essentiellement de cellules épithéliales thymiques.

REFLEXIONS PRONOSTIQUES

REFLEXIONS PRONOSTIQUES

- Nous avons vu dans cette étude la grande variété tant macroscopique que microscopique des tumeurs du thymus, l'existence d'un certain nombre d'associations morbides qui, on s'en doute, ajoutent leur pronostic propre au pronostic du thymome lui-même, les difficultés que rencontre souvent l'anatomo-pathologiste pour affirmer le caractère bénin ou malin font qu'il n'y a pas de thymomes qu'on puisse affirmer sûrement bénins, même après extirpation et étude histologique complète, ils peuvent en effet comporter un certain potentiel de malignité les faisant récidiver localement.

- A l'inverse même devant le caractère envahissant du thymome, ne permettant qu'une biopsie et où en principe le pronostic semble sombre et à court terme, on peut noter de très longues survies après la radiothérapie (observations n° 11 - 14 et 27).

- Tous ces faits confirment bien la prudence à adopter en matière de pronostic des tumeurs thymiques. Cependant un certain nombre d'éléments peuvent passer pour plus péjoratifs.

A) Selon la clinique

- Ni le sexe ni l'âge ne constituent un facteur particulier dans toutes les séries étudiées.

- On a considéré comme un pronostic favora-

ble les tumeurs thymiques de découverte systématique. Sur nos 12 découvertes fortuites, 11 sont toujours vivants mais il faut noter que la moitié était bien encapsulée, l'autre envahissante.

- L'existence d'un syndrome cave supérieur est considéré comme péjoratif. Sur 7 patients présentant un syndrome cave supérieur nous constatons 4 décès. De même la douleur thoracique est de mauvais pronostic, 4 décès sur 4 patients présentant un syndrome douloureux. Il en va de même pour les cas avec altération de l'état général, fièvre persistante, amaigrissement, anorexie.

B) Selon la radiologie

- On a déjà évoqué les critères de malignité dans le chapitre radiologie.

- Sur 5 patients présentant une volumineuse tumeur envahissant presque tout le médiastin, 5 sont décédés.

- Sur 2 patients présentant un épanchement pleural avec cellules suspectes à l'examen histologique, un est décédé (observation n° 6), l'autre toujours vivant (observation n° 27).

- Deux autres patients présentaient une ascension d'une coupole diaphragmatique (un est vivant -observation n° 15-, l'autre décédé -observation n° 28-).

C) Selon les caractères pathologiques

- Nous avons déjà souligné le caractère

paradoxal des tumeurs du thymus. Il est certain que le caractère bien encapsulé est de bon pronostic, à 10 ans seuls survivent les patients dont la tumeur était bien encapsulée.

- Parmi les tumeurs invasives, il semble qu'il y ait une corrélation nette entre le type cellulaire tumoral et le taux de survie à long terme, en effet les tumeurs à prédominance épithéliale étant de loin les plus dangereuses (5 décès sur 5 patients présentant un thymome épithélial).

- A l'inverse, les thymomes à prédominance lymphocytaire sont pratiquement toujours encapsulés et bénins (trois sur trois).

- N'oublions pas enfin que dans bon nombre de cas, existent une, voire plusieurs associations morbides, qui viennent la plupart du temps grèver le pronostic du thymome.

- En conclusion : malgré l'extrême complèxité de la pathologie du thymus et la grande prudence qu'il convient d'observer lorsque l'on propose un pronostic, on arrive cependant à en avoir une idée générale. L'erreur se fait le plus souvent en faveur du patient en ce sens qu'il existe des cas fortement malins qui ont une bonne évolution alors que l'on était péjoratif au départ.

CONCLUSIONS

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR Monsieur SICARD

C O N C L U S I O N S

L'analyse de 34 observations provenant de la Clinique Chirurgicale (Professeur H. VIARD) nous a permis de faire une revue générale des principaux caractères des tumeurs thymiques.

- Organe singulier parmi les autres puisque présent à la naissance, il involue dans l'adolescence pour n'être plus que vestigial à l'âge adulte.

- Actuellement considéré comme "l'organe clef de l'immunité",on sait maintenant que le thymus joue un rôle essentiel dans la fabrication des lymphocytes T qui sont essentiels dans la défense de l'organisme vis à vis des virus et des tumeurs, qui ont un rôle majeur dans le rejet des allogreffes et la prévention de la production des auto-anticorps. La mise en évidence d'hormones thymiques fait entrevoir un nouveau moyen thérapeutique dans certaines affections auto-immunes ou néoplasiques.

- La pathogénie respective des associations morbides en particulier la myasthénie et le thymus suggère qu'il existe un dénominateur commun entre ces nombreuses associations. La formation d'auto-anticorps produits par les lymphocytes B serait dûe à l'activité anarchique de ces derniers par contrôle inadéquat des lymphocytes T produits par le thymus. Celui-ci serait atteint soit par un processus auto-immun local, soit un

virus ou un autre facteur encore hypothétique.

- La classification s'est peu à peu clarifiée. Les études en microscopie électronique ont beaucoup contribué à ces progrès.

La tumeur la plus fréquente est de loin le "thymome", terme qui désigne les tumeurs de structure "lympho-épithéliale" répondant à une entité bien définie cliniquement et microscopiquement. Ces thymomes lympho-épithéliaux représentent 70 à 80% des tumeurs du thymus.

- Le pronostic tient essentiellement au caractère macroscopique trouvé lors de l'intervention permettant d'opposer les tumeurs encapsulées facilement clivables et les tumeurs invasives dépassant la capsule allant des tumeurs présentant des adhérences mais extirpables, aux tumeurs inextirpables.

- Les signes cliniques des tumeurs thymiques sont éminemment variables, un syndrome cave supérieur, un syndrome douloureux sont des éléments de fâcheux pronostic.

- La radiographie pulmonaire et les tomographies restent la base des investigations. La tomodensitométrie est l'examen d'avenir.

- Un bilan biologique complet à la recherche d'un état morbide associé et des investigations immunologiques seront systématiquement demandés.

- L'indication opératoire est formelle, la voie d'abord dépend de la situation et du volume de la tumeur. Elle permet de faire le diagnostic positif de tumeur thymique, d'apprécier le caractère invasif ou non, de pratiquer l'exérèse ou une biopsie si la tumeur est inextirpable avec prélèvement d'emblée pour étude en microscopie électronique. La radiothérapie doit être systématique pour toute tumeur non encapsulée, que l'exérèse soit complète ou non.

- Le pronostic doit être prudent, les suites éloignées sont en principe excellentes dans les tumeurs bien encapsulées sans pathologie morbide associée.

- Enfin les recherches immunologiques récentes font penser que des thérapeutiques nouvelles seront bientôt trouvées notamment sur le plan hormonologique.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Dijon, le

Le Doyen,

BIBLIOGRAPHIE

1 - AITA J.F., WANAMAKER W.M.
Body computerized tomography and the thymus.
Arch. Neurol., 1979, 36, 20-21.

2 - ANDRITSAKIS G.D. and SOMMERS S.C.
Criteria of thymic cancer and clinical correlations of thymic tumors.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1959, 37, 273-290.

3 - ARIARATNAM L.S., KALNICKI S., MINCER F., BOTSTEIN C.
The management of malignant thymoma with radiation therapy.
Int. J. Radiol. Oucol. Biol. Phys., 1979, 5, 77-80.

4 - BACH J.F.
Le thymus, organe clef de l'immunité.
Nouv. Presse Med., 1974, 3, 571-574.

5 - BACH J.F.
Immunologie.
Flammarion Edit., Paris 1976.

6 - BACH J.F.
Les hormones thymiques.
Nouv. Presse Méd., 1979, 35, 2797-2799.

7 - BACH J.F.
L'immunostimulation des lymphocytes T par les hormones thymiques.
Ann. Méd. Interne, 1980, 131, 177-182.

8 - BACH J.F., DARDENNE M., BACH M.A.
Exploration de la fonction thymique chez l'homme.
I - Mise en évidence d'une hormone thymique circulante.
Nouv. Presse Méd., 1974, 3, 575-580.

9 - BACH J.F., JUDET C., ARCE S., DORMONT J.
Exploration de la fonction thymique chez l'homme.
II - Le phénomène des "rosettes-mouton" marqueur des lymphocytes T chez l'homme.
Nouv. Presse Méd., 1974, 3, 655-660.

10 - BARIETY M., COURY Ch.
Le médiastin et sa pathologie.
Masson et Cie Edit., Paris 1958.

11 - BATATA M.A., MARTINI N., HUVOS A.G., AGUILAR R.I., BEATTIE E.J.
Thymonas : clinicopathologic features, therapy, and prognosis.
Cancer 1974, 34, 389-396.

12 - BAUDOIN J., DEZILE G., JOBARD P., LAVANDIER M., JACQUET J.M.
Thymome et érythroblastopénie. Analyse de 57 observations. Pathogénie.
Presse Méd., 1968, 76, 13-16.

13 - BERGH N.P., ROSENGREN B. and SEEMAN T.
Treatment of tumors of the thymus.
Scand. J. Thorac-Cardiovasc. Surg., 1968, 2, 65-69.

14 - BERGMANS J.
Données physio-pathologiques récentes concernant la myasthénie grave.
Ann. Chir., 1980, 34, 147-157.

15 - BERNARD J.
Hématologie, 2 volumes.
Flammarion Edit., Paris 1976, p. 1012.

16 - BERNATZ P.E., HARRISON E.G., CLAGETT O.T.
Thymona : a clinocopathological study.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1961, 42, 424-444.

17 - BERNATZ P.E., KHONSARI S., HARRISON E.G., TAYLOR W.F.
Thymona : factors influencing prognosis.
Surg. Clin. North Am., 1973, 52, 885-892.

18 - BERTELSEN S., MALMSTRON J., HEERFORDT J., PEDERSEN H.
Tumors of the thymic region : symptomatology, diagnosis, traitement and prognosis.
Thorax, 1975, 30, 19-25.

19 - BLALOCK A., MASON M.F., MORGAN M.J., RIVEN S.S.
Myasthenia gravis and tumors of the thymic region : report of a case in wich tumor was removed.
Ann. Surg., 1939, 110, 544-560.

20 - BLANCHON F., VETTERL F., MILLERON B., DEMAY C., AKOUN G.
Une tumeur thymique exceptionnelle, la tumeur carcinoïde.
Poumon et Coeur, 1980, 36, 57-62.

21 - BLAU J.N.
Hassall's corpuscules. A site of thymocyte death.
Br. J. Exp. Pathol., 1973, 54, 634-637.

22 - BOHM W. and STRAUCH G.
Zur Morphologie der epithielialen Thymusgeschioulste.
Virchows Arch., 1962, 335, 632-641.

22 - BONVALOT C.
Bis Problèmes posés à l'anesthésiste-réanimateur par la thymectomie chez le myasthénique.
Thèse Med., DIJON, 1979, 44.

23 - BOSTON B.
Chemotherapy of invasive thymona.
Cancer 1976, 38, 49-52.

24 - BOUMGHAR M.
Tumeurs granulomateuses prétendues pseudo-hodgkiniennes de la loge thymique (lymphogranulosarcomes thymiques).
Schweiz. Med. Wochenschn., 1980, 140, 1575-1583.

25 - BOUROURESQUES G., DELPUECH F., GIUDICELLI R. et Coll.
Polyradiculonévrite au cours d'une myasthénie avec thymome bénin.
Nouv. Presse Méd., 1981, 10, 253-254.

26 - BROWN L.B., MUHM J.R., GRAY J.E.
Radiographic détection of thymona.
Amer. J. Roentgenol., 1980, 134, 1181-1188.

27 - CABANNE F. et BONENFANT J.L.
Anatomie pathologique.
Editions Maloine, Paris 1980.

28 - CAPSALAS H., BADY B.
Histoire naturelle de la myasthénie. Déductions thérapeutiques à propos de 103 cas.
Lyon Médical, 1974, 231, 395-408.

29 - CASTLEMAN B.
Tumors of the thymus gland.
Atlas of Tumor pathology, section V, fasc. 19, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, National Research Council 1955.

30 - CASTRO J.E.
The effect of Corynebacterium parvum on the structure and fonction of the lymphoïde system in mice.
Eur. J. Cancer 1974, 10, 115-120.

31 - CAULET T., LAVAUD F., CASOLA M., PLUOT M., MAYER G., DOUSSET H.
Tumeur carcinoïde à localisation thymique. Rapport d'un cas.
Arch. Anat. Cytol. Path., 1981, 29, 112-117.

32 - CAZAL P.
Le thymus in.
DELARUE J. et LAUMONIER R. Anatomie pathologique, Tome 1
Editions Médicales Flammarion 1969.

33 - CHAHINIAN A.P., NOGEIRE C., OHNUMA T. et al.
Phase I study of weekly Maytansine given by I.V. bolvs or 24 hr infusion
Cancer Treat. Rep. 1979, 63, 1953-1960.

34 - CHAHINIAN A.P., BHARDWAJ J., MEYER R.J., JAFFREY I.S., KIRSCHNER P.A., HOLLAND J.F.
Treatment of invasive or Metastatic thymona.
Cancer 1981, 47, 1752-1761.

35 - CHATTEN J., KATZ S.M.
Thumona in a 12 year old boy.
Cancer 1976, 37, 953-957.

36 - COHEN M.H., CHRETIEN P.R.
Thymosin fraction V. prolongs the survival of sinnal cell long cancer patients treated with intensive combination chemotherapy.
J.A.M.A. 1979, 241, 1813 - 1815

37 - COOKE J.V.
Mediastinal tumor in acute leukimia, clinical and roentgenologic study.
Am. J. Dis. Child., 1932, 44, 1153-1177.

38 - COOPER G.N., NARODICK B.G.
Posterior mediastinal thymona.
J. Thorac. Cardio.Vasc. Surgery 1972, 63, 561-563.

39 - COOPER R.B., VANWAY C.W., ROBINSON W.A.
Carcinoïd tumor of the thymus.
Rocky Mountain med. J., 1979, 76, 238-240.

40 - CORNET E., KERNEIS J.P. et coll.
Aspects chirurgicaux de la pathologie du thymus.
Ann. Chir. Thorac. Car., 1969, 8, 765-775.

41 - CORNU J.J.
Contribution à l'étude du thymome pseudo-séminomateux à propos d'un cas observé à l'hôpital d'Eaubonne pendant l'année 1979 dans un service de pneumologie.
Th. Med. Paris 13 - 1980.

42 - COSSMAN J., DEEGAN M.J., SCHNITZER B.
Thymona, an immunologic and electron microscopy study.
Cancer 1978, 41, 2183-2191.

43 - COULOMB M., VINCENT J., LEBAS J.F., TERRAUBE Ph. GEINDRE M.
Tomodensitométrie du médiastin.
R.P. 1980, 30, 1613-1627.

44 - COURY Ch., DELEPIERRE F., SAIGOT Th.
Pathologie du thymus chez l'adulte.
V.M. 1970, 23, 3381-3392.

45 - CRINQUETTE J., SAOUT J., Mme CREUSY G., MULLIEZ Ph., VANDAELLE H., PAYELLEVILLE St.
Les tumeurs carcinoïdes du médiastin.
J. SCI. Med. Lille 1979, 97, 313-322.

46 - CROWE J.K., BROWN L.R., NUHM J.R.
Computed tomography of the mediastinum.
Radiology, 1978, 128, 75-87.

47 - DEBAERT A., WARIN B., HASSOUN A., RIBET M.
Myasthénie et thymectomie.
A propos de 40 cas.
Ann. Chir. Thorac. Cardio-vasc., 1980, 34, 177-178.

48 - DE FENOYL O.
Elements de pronostic des thymomes lympho-épithéliaux.
Th. Med. 1980, Paris 5.

49 - DOR J.
Thymus et myasthénie.
Ann. Chir., 1971, 25, 515-538.

50 - DRACHMAN D.B.
Myasthenia gravis.
New. Eng. J. Med., 1978, 298, 136-142 (1ère partie)
1978, 298, 186-193 (2ème partie)

51 - DREFFUS B., AUBERT P., PATTE D., FRAY A., LE BOLLOCH-COMBRISSON A.
Erythroblastopénie chronique avec tumeur du thymus. Analyse de 43 observations.
Nouv. Rev. Fr. Hématologie, 1962, 2, 739.

52 - DUJARDIN P., SOUBIRAN P., GIACOB R., AUDOLY P.
Manifestations hématologiques des thymomes.
Sem. Hop. Paris 1976, 52, 1441-1446.

53 - DURANCEAU A., FAUTEUX J.P.
Chirurgie du thymus.
Union Méd. Can., 1975, 104, 565-569.

54 - DYER N.H.
Cystic thymomas and thymic cysts. A review.
Thorax 1967, 22, 408-421.

55 - DYON J.F., PARAMELLE B., PERDRIX A., PASQUIER B., SARRAZIN R.
Un cas de thymolipome chez l'enfant.
J. Chir., 1979, 116, 123-128.

56 - EBEL K.D.
Zur Röntgendiagnostil des Thymus im Kindesalter.
Radiologe 1980, 20, 379-383.

57 - EFFLER D.B. and MAC CORMACK L.J.
Thymic neoplasms.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1956, 31, 60-82.

58 - EVANS W.K., THOMPSON D.M., SIMPSON W.J., FELD R., PHILLIPS M.I.
Combinaison chemotherapy in invasive thymona. Role of COPP.
Cancer 1980, 46, 1523-1527.

59 - EWING J.
The thymus and its tumors, report of three cases of thymoma.
Surg. Gynecol. Obstet., 1916, 22, 461-472.

60 - FARDEAU M.
La jonction neuro-musculaire dans la myasthénie.
Données morphologiques humaines et expérimentales.
Ann. Chir., 1980, 34, 140-146.

61 - FASSOULAKI A., TSOTSOU M., KANIARIS P.
Asymptomatic myasthenia gravis manifested after removal of mediastinal tumors.
Acta Anaesthesiologica Belgica 1979, 2, 139-143.

62 - FERRANE J., GUEMONPREZ J.L., VASILE N., MAURICE P.
Silhouette cardiaque anormale et tumeurs thymiques.
J. Radiol. Electrol. Med. Nucl., 1970, 51, 207-215.

63 - FESCHNER R.E.
Recurrence of non invasive thymomas. Report of four cases and review of literature.
Cancer 1969, 23, 1423-1427.

64 - FRIEDMAN N.B.
Tumors of the thymus.
J. Thoracic. Cardiovasc. Surg., 1967, 53, 163-182.

65 - GABELLE Ph.
Contribution à l'étude anatomique du thymus humain.
A propos des données de la littérature et d'une étude personnelle de 64 pièces anatomiques.
Thèse Med., Grenoble 1980 n°18.

66 - GAFNI J., MICHAELI D., HELLER H.
Agammaglobulinémie idiopathique acquise associée au thymome : analyse de deux cas.
New Engl. J. Med., 1960, 263, 536.

67 - GAILLARD J.
Chirurgie du thymus. Généralités.
Table ronde. 7ème Congrès de l'Association Française de Chirurgie.
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1974, 13, 1-24.

68 - GALEY J.J.
Exploration chirurgicale du médiastin.
R.P. 1975, 25, 1593-1605.

69 - GALY P., RENAULT P., LOIRE R., VERLEY J.M.
Formes anatomiques du thymus chez l'adulte.
37ème Congrès Français de Médecine.
Masson et Cie Edit., Paris 1969.

70 - GALY P., RENAULT P.
A propos d'une statistique de 144 thymomes lympho-épithéliaux.
J. Fr. Méd. Chir. Thorac., 1971, 25, 193-200.

71 - GAUD C.
Problème d'anesthésie et de réanimation lors de la thymectomie chez le myasthénique.
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1980, 34, 179-181.

72 - GELFAND E.T., BASUALDO C.A., CALLAGHAN J.C.
Carcinoïd tumor of the thymus. Associated with recurrent pericarditis.
Chest 1981, 79, 350-351.

73 - GEREIN A.N., SRIVASTA S.P., BURGESS J.
Thymoma : a ten year review.
Ann. J. Surg., 1978, 136, 49-53.

74 - GILMOUR J.R.
Some developmental abnormalities of the thymus and parathyroïds.
J. Pathol., 1941, 52, 213-218.

75 - GIROD C.
Le thymus : évolution des connaissances et structure de l'organe.
Cah. Med. Lyon, 1975, 51, 1297-1308.

76 - GIROUD A., LELIEVRE A.
Elements d'embryologie.
Librairie Le François Edit., Paris 1965.

77 - GIVEL J.Cl.
Myasthénie grave et thymectomie.
Présentation des observations lausaunoises.
Rev. Med. Suisse Romande 1979, 99, 291-295.

78 - GLICK B., CHANG T.S., JAAP R.G.
The bursa of Fabricius ant antibody production.
Poultry Sci., 1956, 35, 224-225.

79 - GOLDMAN A.J.
Myasthenia gravis and invasive thymona. A 20 year experience
Neurology 1975, 25, 1021-1025.

80 - GOLDSTEIN A.L., GUHA A., KATZ M.H., HARDY M.A., WHITE A.
Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 1972, 69, 1800-1803.

81 - GOLDSTEIN G., MACKAK I.R.
The human thymus.
Heineman Med. Books Edit. London, 1969.

82 - GOOD R.A.
Agammaglobulinemia, a provocative experiment of nature.
Bull. univ. minn. hosp. et minn. found., 1954, 26, 1.

83 - GOOD R.A., DALMASSO A.P., MARTINEZ C., ARCHER O.K., PIERCE J.C., PAPERMSTER B.W.
The role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice.
J. Exp. Med., 1962, 116, 773-796.

84 - GOULON M., ESTOURNET B., SOBEL A., GOULON M.
Myasthénie : étude physiopathologique et clinique.
R.P. 1979, 29, 2773-2786.

85 - GRANDHOMME F.
Veber Tumorem des Vorderen mediastinums und ihre Beziehungen zu des thumustrüse.
Inang. Diss. Heidelberg 1900.

86 - GRAVANIS M.B.
Metastasizing thymona. Report of a case and review of the litterature.
Am. J. Clin. Pathol., 1968, 49, 690-696.

87 - GRIFFIN J.D., AISEMBERG A.C., LONG J.C.
Lymphocytic thymona associated with T. cell lymphocytosis.
Am. J. Med., 1978, 64, 1975-1979.

88 - GUERIN R.A., GUERIN M.Th.
Tumeur du thymus.
A propos de 12 cas irradiés par télécobalthérapie.
Presse Med., 1966, 74, 2875-2880.

89 - GUILLAN R.A., ZELMAN S., SMALLEY R.L. and IGLESIAS P.A.
Malignant thymoma associated with myasthenia gravis, and evidence of extra-thoracic metastases An analysis of published cases and report of a case.
Cancer 1971, 27, 823-830.

90 - GUNN A., MICKIE W., IRVINE W.J.
The thymus in thyroïd disease.
Lancet 1964, 2, 776.

91 - HASSAN RASTEGAR, ARGER P., HARKEN A.H.
Evaluation and therapy of mediastinal thymic cyst.
Amer. Surgeon., 1980, 46, 236-238.

92 - HAUSSEN S., NIBBELINK D., HACHETT E. et Al.
Effect of adrenocorticosteroïd therapy of myasthenia gravis on associated malignent thymonas.
Neurology 1975, 25, 347.

93 - HEITZMAN E.R.
The mediastimun. Radiologic correlations with anatomy and pathology.
Mosby Company 1977.

94 - HILARIS B.S.
Malignant thymona.
In a Manval for brachytherapy.
New York, Memorial Hospital 1970.

95 - HINDS E.A., LINKNER L.M., CLOUD D.T., TRUMP D.S.
Ectopic thymic tissue of the neck.
J. Pediatr. Surg., 1970, 5, 460-463.

96 - HORANYI V.J., KERENYI I.
Intrapulmonary thymona in children.
Thorax chir., 1955, 3, 245.

97 - HUMPHREYS G.H., SOUTHWORTH H.
A plastic anemia terminated by removal of mediastinal tumor.
Am. J. Med. Sc., 1945, 210, 501.

98 - JANKOVIC B.D., WAKSMAN B.H., ARNASON B.G.
Role of the thymus in immune reactions in rats.
J. Exp. Med., 1962, 116, 159-176.

99 - JENSEN S.R., RAMA RAD B., WINEBRIGHT J.W., O'REILLY R.
Gallium - 67 uptake in a benign thymic cyst.
Clin. nucl. Med., 1980, 6, 67.

100 - KARK A.E., KIRSCHNER P.A.
Total thymectomy by transcervical approach.
Brit. J. Surg., 1971, 58, 321-326.

101 - KARK A.E., PAPATESTAS A.E.
Some anatomic features of the transcervical approach for thymectomy.
Mt. Sinaï J. Med., 1971, 38, 580-584.

101bis KERMAREC J., EPARDEAU B.
Les tumeurs du thymus.
Vie Méd., 1980, 61, 245-252.

102 - KEYNES G.
The surgery of the thymus gland.
British J. Surg., 1946, 33, 201-214.

103 - KEYNES G.
Investigations into thymic disease and tumour formation.
British J. Surg., 1955, 42, 449-462.

104 - KORNFELD P., GENKINS G., PAPATESTAS A.E., HOROWITZ S.H.
Steroïd therapy in myasthenia gravis associated with thymona.
Mt. Sinaï J. Med., 1978, 45, 105-106.

105 - KUNZE K.
Thymectomy in the treatment of myasthenia.
Thorac. Cardiovasc. Surg., 1980, 28, 380-385.

106 - LANTRADE Ph., DIDIER A., ILLE H. et coll.
Thymome malin et acrosyndromes vasculaires paroxystiques : une observation.
Ann. Méd. Int., 1980, 131, 228-230.

107 - LATTES R.
Thymona and other tumors of the thymus : an analysis of 107 cases.
Cancer 1962, 15, 1224-1260.

108 - LE BRIGAND M., NOVIANT Y., COUTELLE-MOISSINAC R.
La chirurgie du thymus au cours des myasthénies.
Ann. Chir. Thorac. Car., 1967, 6, 9-17.

109 - LE BRIGAND M., VERLEY J.M., GHARBI N.
Tumeurs du thymus.
Encycl. Med. Chir. Paris Poumon 6047 D 10 4-1979.

110 - LE BRIGAND M., LEVASSEUR P., MIRANDA A.R., GAUD C., WOJAKOWSKI I.
Résultats du traitement chirurgical de la myasthénie (248 cas de thymectomies).
Sem. Hôp., 1980, 56, 1502-1505.

111 - LEGGS M.A., BRADY W.J.
Pathology and clinical behavior of thymonas. A survey of 51 cases.
Cancer 1965, 18, 1131-1144.

112 - LEGOLVAN D.P., ABELL M.R.
Thymonas.
Cancer 1977, 39, 2142-2157.

113 - LEGRE J., LAVAURS G., CLEMENT J.P., MASSAD A.
Signes radiologiques des tumeurs thymiques.
Ann. Chir., 1963, 17, 199-209.

114 - LEINEN J.G., WITTLIFF J.L., KOSTYU J.A. et al.
Glucocorticoïd binding components in an irradiation - induced thymona of the C 57 BL/6 J mouse.
Cancer Res., 1974, 34, 2779-2783.

115 - LE MERLE J.J.
Fréquence des associations morbides (autres que la myasthénie) dans la pathologie du thymus.
Thèse Med., Paris-Sud, 1975, 34.

116 - LENORMAND Y., STERIN D., BARGE J., BOIVIN P.
Myasthénie, thymome, érythroblastopénie. Désordres immunitaires multiples et hépatite cytolytique cirrhopene chez un même malade.
Sem. Hôp. Paris 1972, 48, 887-892.

117 - LERICHE R., JUNG A.
Thymectomie dans un cas de myasthénie.
Méd. Acad. Chir., 1939, 65, 334-340.

118 - LESOBRE R., FREY N., ANDREASSIAN B., DESMONTS J.M., BARGE J., DEGOTT G.
Etude anatomo-clinique d'une tumeur thymique avec hypogammaglobulinémie.
G.M. de France 1971, 78, 6281-6288.

119 - LEVASSEUR Ph., ROJAS-MIRANDA A., MERLIER M., LE BRIGAND M.
Les thymomes réticulo-thymocytaires.
Aspects cliniques et évolutifs à propos de 80 observations.
Ann. Chir. Thorac. cardio-vasc., 1971, 10, 329-337.

120 - LEVASSEUR Ph.
Chirurgie du thymus et associations morbides.
Ann. Chir. Thor. Cardio-vasc., 1974, 13, 97-104.

121 - LEVASSEUR Ph.
Pathologie du thymus chez l'adulte.
Canc. Med., 1974, 96, 4788-4800.

122 - LEVASSEUR Ph., LE BRIGAND M.
La thymectomie par voie cervicale.
Nouv. Presse Med., 1975, 4, 2591-2593.

123 - LEVASSEUR Ph., KASWIN R., ROJAS-MIRANDA A., N'GUIMBOUS J.F., MERLIER M., LE BRIGAND M.
Profil des tumeurs chirurgicales du médiastin.
Nouv. Presse Med., 1976, 5, 2857-2859.

124 - LEVINE G.D.
Primary thymic seminoma. A neoplasme ultrastrucsturally similar to testicular seminoma and distinct from epithelial thymoma.
Cancer 1973, 31, 729-741.

125 - LEVINE G.D.
The T. cell nature of the lymphocytes in two human epithelial thymonas : a comparative immunologic scanning and transmission electrom microscopy study.
Clin. Immunol. Immunopathol., 1975, 4, 199-208.

126 - LEYTON O., TURNBULL M., BRATTON A.B.
Primary cancer of the thymona with pluriglandular disturbance.
J. Path. and Bact., 1931, 34, 635.

127 - LOIRE R., GALY P.
Etude anatomo-pathologique des affections thymiques.
Cah. Med. Lyon, 1975, 51, 1315-1324.

128 - LOWENHAUPT E.
Tumors of the thymus in relation to the thymic epithelial anlage.
Cancer 1948, 1, 547-563.

129 - LUOSTO R., KOSKKALAINEN K., SYRALA A., FRANSSILA K.
Mediastinal tumours.
A follow-up study of 208 patients.
Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1978, 12, 253-259.

130 - MACADAM R.F. and VETTERS J.M.
Fine structural evidence of hormone secretion by a human thymic tumor.
J. Clin. Pathol., 1969, 22, 407-409.

131 - MADARNAS P.
Thymome métastasant.
Vie Med. Can. Fr., 1975, 4, 27-30.

132 - MAGGI G.
Indications et technique chirurgicale de la thymectomie chez les myasthéniques (240 cas de thymectomies).
Ann. Chir., 1980, 34, 164-168.

133 - MARET G.
Chirurgie des tumeurs thymiques.
Cah. Med. Lyon, 1975, 51, 1336-1345.

134 - MARET G., GARDE A., GAMONDES J.P., MAUGUIERE F., MARET H.
La thymectomie dans la myasthénie.
A propos de 50 observations.
Lyon Chir., 1979, 75, 11-18.

135 - MARET G., GAMONDES J.P.
Résultats éloignés de la thymectomie dans la myasthénie sans thymome. A propos de quarante cinq observations.
Sem. Hôp., 1980, 56, 1519-1522.

136 - MARKS R.D., WALLACE K.M., PETTIT H.S.
Radiation therapy control of mine patients with malignant thymona.
Cancer 1978, 41, 117-119.

137 - MARTIGNE C., DUMAS P.J., PINOCHE C., PANCONI B., COURAUD L.
Pronostic et traitement des thymomes : analyse d'une série de 37 cas.
Bordeaux Med., 1980, 13, 1547-1551.

138 - MARY H.
Chirurgie du thymus et tumeurs.
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1974, 13, 90-96.

139 - MATHEY J., GALEY J.J.
Réflexions sur la chirurgie du thymus et de sa loge. A propos de 100 interventions chirurgicales.
Presse Med., 1968, 76, 1553-1555.

140 - MATRAS A., PRIESEL A.
Veber cinige Gewächse des thymus.
Beitr. Path. Anat., 1928, 80, 270.

141 - MERLIER M.
Chirurgie du thymus.
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1974, 13, 1-24.

142 - MEYER O.
La myasthénie.
Données immunologiques récentes.
Nouv. Presse Med., 1976, 5, 2459-2463.

143 - MICHAUD P., GALY P., SAUBIER E., MOLLARD P., MEYER P.
Syndrome de compression cave supérieure par thymome malin.
Résection en bloc et remplacement prothétique de la veine cave supérieure.
Ann. Chir., 1961, 15, 59-64.

144 - MILLER J.F.A.P.
Immunological function of the thymus.
Lancet 1961, 2, 748-749.

145 - MINK J.H., BEIN M.E., SUKOV R. et al.
Computed tomography of the anterior mediastinum in patients with myasthenia gravis and suspected thymona.
A.J.R., 1978, 130, 239-246.

146 - MONTAGNON J., BILLARD M., AUTISSIER J.M., BARRY P.
Anatomie macroscopique du thymus foetal humain dans la seconde moitié de la vie intra-utérine.
Bull. Assoc. Anat. (Nancy) 1972, 172, 141-147.

147 - MORCAMP D., FROISSART M., MIZON J.P.
La myasthénie, conception pathogénique actuelle.
Lille Med., 1979, 24, 311-317.

148 - MUGERA G.M., WARD J.M.
Acute toxicity of maytansine in F 344 rats.
Cancer Treat. Rep., 1977, 61, 1333-1338.

149 - NAMBA T., BRUNNER N.G., GROB D.
Myasthenia gravis in patients with thymona, with particular reference to onset after thymectomie.
Medicine, 1978, 57, 411-483.

150 - NAVARRE R.J.J.R., LOENING S., NARAYANA A.S.
A case report of a thymona associated with a renal adenocarcinoma.
J. Urol., 1980, 124, 707.

151 - NEGRE E., THEVENET A., NAURATIL H.
Les exérèses thymiques pour myasthénie.
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1967, 6, 18-21.

152 - NEGRE E., THEVENET A., CHAPTAL P.A.
Tumeurs du thymus.
Ann. Chir., Thorac. Cardiovasc., 1969, 8, 777-783.

153 - NICKELS J., FRANSSILA K. and HJELT L.
Thymoma and Hodgkin's disease of the thymus.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A), 1973, 81, 1-5.

154 - NICKELS J., FRANSSILA K.
Thymoma metastasizing to extrathoracic sites.
Acta path. microbiol. scand. Sect., 1976, 84, 331-334.

155 - NORDSTROM D.G., TEWFIK H.H., LATOURETTE H.B.
Thymoma : therapy and prognosis as related to operative staging.
Internation. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 1979, 5, 2059-2062.

156 - OHNUNA T., ARKIN H., MINOWADA J., HOLLAND J.F.
Differential chemotherapeutic susceptibility of human T. lymphocytes and B-lymphocytes in culture.
J. Natl. Cancer Inst., 1978, 60, 749-752.

157 - OLIVIER E.
Anatomie topographique et chirurgie du thymus.
Thèse Med., Paris 1911, n°31.

158 - OOSTERHUIS H.J.
Myasthenie gravis associated with thymoma and aplastic anemia.
Med. J. Geneesk., 1965, 109, 309.

159 - OSOBA D., MILLER J.F.A.P.
The lymphoïd tissues and immune responses of neonatality thymectomized mice bearing thymus tissue in millipose diffusion chambers.
J. Expl. Med., 1964, 119, 177-194.

160 - OSSERMAN K.E.
Myasthenia gravis.
New York Grune and Stratton 1958.

161 - OSSERMAN K.E., GENKINS G.
Studies in myasthenia gravis.
Review of a twenty-year experience in over 1200 patients.
Mt Sinaï J. Med., 1971, 38, 497-537.

162 - PACHTER M.R., LATTES R.
Mediastinal cysts : a clinico pathologic study of twenty cases.
Chest 1963, 44, 416.

163 - PACHTER M.R. and LATTES R.
"Germinal" tumors of the mediastinum. A clinicopathologic study of adult teratomas, teratocarcinomas, choriocarcinomas and seminomas.
Dis. Chest 1964, 45, 301-310.

164 - PAGES A., MARTY-DOUBLE Ch.
Histopathologie endocrinienne.
Masson et Cie Edit., Paris 1977.

165 - PALETTO A.E., MAGGI G., CASADIO C.
La thymectomie pour le traitement de la myasthénie (129 cas opérés par la voie cervicale).
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1977, 16, 345-347.

166 - PAPATESTAS A.E., GENKINS G., HOROWITZ S.H., KORNFELD P.
Thymectomy in myasthenia gravis : pathologic, clinical and electrophysiologic correlations.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1976, 274, 555-573.

167 - Pathologie du thymus chez l'adulte.
XXXVIIe Congrès Français de Médecine, Paris 1969.
Masson Edit., Paris 1969.

168 - PEDRAZA M.A.
Thymona, immunological and ultrastructural characterization.
Cancer 1977, 39, 1455-1461.

169 - PENN C.R.H., HOPE-STONE H.F.
The role of radiotherapy in the management of malignant thymona.
Br. J. Surg., 1972, 59, 533-538.

170 - PERLO V.P., POSKANZER D.C.
Myasthenia gravis. Evalvation of treatment in 1355 patients.
Neurology 1966, 16, 431.

171 - PERLO V.P., ARNASON B., POSKANZER D. et al.
The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 184, 308.

172 - PEROL R., VALLETEAU DE MOUILLAC M.
Thymus. Embryologie. Anatomie. Histologie.
Encycl. Med-Chir., 1970, 10 665 A 10.

173 - PIC A., BROUSTET A., COURAUD L., MAIRE J.P., VEYRET V.
A propos d'un cas de thymome du médiastin antérieur et inférieur associé à une érythroblastopénie.
Bordeaux Méd., 1978, 11, 1043-1046.

174 - PONS A., ARMAND J.P., VOIGT J.J., COMBES P.F.
Evaluation des résultats de la radiothérapie dans 14 cas de thymomes malins. Prospective thérapeutique.
Bull. Cancer 1977, 64, 79-92.

175 - POSNER J.B., HOWIESON J., CVITKOVIC E.
"DISAPPEARING" spinal cord compression. Oncolytic effect of glucocorticoïds (and other chemotherapeutic agents) on epidural metastases.
Ann. Neurol., 1977, 2, 409-413.

176 - RAZEMON P., RIBET M.
Chirurgie du médiastin.
Masson et Cie, Paris 1970.

177 - REBOUD E.
Néoformations thymiques de siège inhabituel. Identification ultrastructurale des lésions. A propos de trois observations.
Rev. Franç. Mal. Resp., 1979, 7, 540-542.

178 - REMY J., VOISIN C., RIBET M., PETIT H.
La phlébographie thymique sélective.
Presse Méd., 1969, 77, 2145-2148.

179 - RENAULT P.
Classement et identification des tumeurs primitives du médiastin.
R.P. 1975, 25, 1549-1560.

180 - RIBET M., QUANDALLE P., MEIGNIE P., HOUCKE M.
Thymo-angio-fibro-lipome associé à des lésions osseuses.
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1969, 8, 289-293.

181 - RIBET M., BLONDIAU J.
Aspects actuels de la pathologie chirurgicale du thymus.
Lille Med., 1979, 24, 73-77.

182 - RIDELL B., LARSSON S.
Coexistence of a thymoma and Hodgkin's disease of the thymus.
Acta. Pathol. Microbiol. Scand., 1980, 88, 1-4.

183 - ROSAI J. and HIGA E.
Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoïd tumor. Clinicopathologic study of 8 cases
Cancer 1974, 29, 1061-1074.

184 - ROSAI J., LEVINE G.D.
Tumors of the thymus.
Atlas of tumor pathology, second series, fascicule 13.
Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology 1976.

185 - ROSEN V.J., CHRISTIANSEN T.W. and HUGHES R.K.
Metastatic thymoma presenting as a solitary pulmonary nodule.
Cancer 1966, 19, 527-532.

186 - ROSENTHAL T., HERTZ M., SAMRA Y., SHAHIN N.
Thymoma : clinical and additionnal radiologic rigus.
Chest 1974, 65, 428-430.

187 - ROUJEAU J.
Anatomie pathologique respiratoire.
L'Expansion Scientifique Française, Paris 1976.

188 - ROUVIERE H.
Anatomie humaine.
Descriptive, topographie et fonctionnelle.
Masson et Cie Edit., Paris 1974.

189 - SAADE M., WHITTEN D.M., NECHELES T.F., LEAPE L., DARLING D.
Posterior mediastinal assessory thymus.
J. Pediatr., 1976, 88, 71-72.

190 - SAEGESSER F., ZOUPANOS G.
Les tumeurs thymiques et les syndromes immunologiques hématologiques et para-néoplasiques qui leur sont parfois associés.
Lyon Chir., 1969, 65, 161-181.

191 - SANTY P., GALY P., TOURAINE R.G., CORNUDELLA
Les tumeurs chirurgicales du thymus.
Sem. Hôp., 1954, 30, 1220-1233.

192 - SANTY P., GALY P.
Tumeurs thymiques.
Congrès Français de Chirurgie.
59ème session 1957, 129-135.

193 - SANTY P., GALY P., TOURAINE R.G., TERMET H.
Considérations sur les tumeurs du thymus.
Lyon Méd., 1960, 203, 1525-1540.

194 - SALYER W.R., EGGLESTON J.C.
Thymona. A clinical and pathological study of 65 cases.
Cancer, 1976, 37, 953-957.

195 - SAUBIER E.C., TRILLET M., PARTENSKY C., BADY B., BRAULT A.
Thymectomie pour myasthénie.
26 résultats éloignés.
Lyon Chir., 1974, 70, 170-173.

196 - SCHMID J.R., KIELY J.M., HARRISON E.G., BAYRD E.D.
Thymona associated with pure red cell agenesis. Review of litterature and report of 4 cases.
Cancer 1965, 18, 216.

197 - SCHOENEN J., DELWAIDE P.J.
L'association myasthénie - lupus érythémateux disséminé.
Nouv. Presse Med., 1976, 5, 1185-1188.

198 - SELLORS T.H., THACKRAY A.C., THOMSON A.D.
Tumours of the thymus. A review of 88 operation cases.
Thorax 1967, 22, 193-220.

199 - SHELLITO J., KHANDEKAR J.D., Mc KEEVER W.P., VICK N.A.
Invasive thymona responsive to oral corticosteroïds.
Cancer Treat. Rep., 1978, 62, 1397-1400.

200 - SICARD A., DUBOST C.
La thymectomie.
J. Chir., 1949, 65, 593-599.

201 - SILVERMAN N.A., SABISTON D.C. Jr.
Mediastinal masses.
Surg. Clin. North. Am., 1980, 60, 757-777.

202 - SLATER G., PAPATESTAS A.E., GENKINS G. et al.
Thymonas in patients with myasthenia gravis.
Ann. Surg., 1978, 188, 171-174.

202bis- SMITH W.F., DEWALL R.A. and KRUMHOLZ R.A.
Giant thymoma.
Chest 1970, 58, 383-384.

203 - SONE S., HIGASMIHARA T., MORIMOTO S., YOKOTA K., IKEZOE J. MASAOKA A. et al.
Normal anatomy of thymus and anterior mediastinum by pneumomediastinography.
Amer. J. Roentgenol., 1980, 134, 81-89.

204 - SPERTE J.P.
Les tumeurs du thymus chez l'adulte.
A propos de 31 observations.
Thèse Méd., Toulouse 1973, n°238.

205 - STRASBERG B., WEINBERGER I., KESSLER E., AGMON J.
Thymic carcinoïd tumor.
New York State J. Med., 1979, 79, 1755-1757.

206 - STURRIDGE M.F.
La thymectomie dans le traitement de la myasthénie grave.
Sem. Hôp., 1980, 56, 1506-1508.

207 - SYMMERS D.
Malignant tumors and tumor libe grouths of the thymic region.
Ann. Surg., 1932, 95, 554-572.

208 - SYMPOSIUM DE LILLE (28.10.1978)
La myasthénie et son traitement chirurgical.
Ann. Chir. Thorac. Cardio-vasc., 1980, 34, 139-194.

209 - TERMET M.
Les tumeurs chirurgicales du thymus.
A propos de 29 observations.
Thèse Méd., Lyon 1957, n°2054.

210 - TERRIBILE V.
Bull. Soc. Stal. Pat., 1967, 10, 46-48.

211 - TOOLE J.F., WITTOSKI R.
Selenomethionine Se 75 scan for thymona.
J.A.M.A. 1966, 168, 1219-1220.

212 - TOTY L., SCHEID J. et coll.
Thrombose de la veine cave supérieure en rapport avec un volumineux thymome. Désobstruction vasculaire associée à l'exérèse de la tumeur (résultats après deux années d'observation).
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1967, 6, 22.

213 - TOURAINE J.L.
Le thymus en immunobiologie et en pathologie.
Cah. Méd. Lyon., 1975, 51, 1309-1314.

214 - TOURAINE J.L.
Thymologie expérimentale et clinique.
Lyon Med., 1978, 239, 763-772.

215 - TOVI F., MARES A.J.
The aberrant cervical thymus. Embryology pathology and clinical implications.
Am. J. Surg., 1978, 136, 631-637.

216 - TRAININ N., LINDER-ISRAELI M.
Restoration of immunologic reactivity of thymectomized urice by calf thymus extracts.
Cancer Res., 1967, 27, 309-313.

217 - TRAININ N., SMALL M.
Studies on some physiochemical properties of a thymus humoral factor confering immunocompetence on lymphoïd cells.
J. Exp. Med., 1970, 132, 885-897.

218 - VAN DE CASTEELE J., SOOTS G.
Localisation cave supérieure d'un thymome malin. Résection et prothèse en Dacron.
Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1967, 6, 28-32.

219 - VEAU U.
Chirurgie du thymus.
Bull. Soc. Péd., 20 avril 1909.

220 - VERLEY J.M., LE BRIGAND H.
A propos de la classification anatomo-pathologique des tumeurs du thymus.
Encylcl. Med. Chir. Paris Poumon 6047 D 10 11 - 1980.

221 - VOIGT J.J., DELSOL G., ARMAND J.P., BERTHOUMIEU F.
Séminome thymique.
Nouv. Presse Méd., 1980, 9, 2260.

222 - WALTMER E.
Das thymom : therapeutische und prognostiche Aspekte.
Schweiz., Med., Wochenschr., 1980, 110, 1764-1771.

223 - WEINBERG B., EFREMIDIS S.C., KIRSCHNER P.A., GRIBETZ D.
Posterior mediastinal teratoma (cystic dermoïd) : diagnosis by computerized tomography.
Chest, 1980, 77, 694-695.

224 - WICK M.R., SCOTT R.E., CHIN-YANG LI, AIDEN CARNEY J.
Carcinoïd tumor of the thymus : a clinico pathologic report of seven cases with a review of the literature.
Mayo Clin. Proc., 1980, 55, 246-254.

225 - WICK M.R., NICHOLS W.C., INGLE J.N., BRUCKMAN J.E., OKAZAKI H.
Malignant, Predominantly lymphocytic thymona with central and peripheral nervous system metastases.
Cancer 1981, 47, 2036-2043.

226 - WILKINS E.W., EDMUNDS L.H., CASTLEMAN B.
Cases of thymoma at the Massachusetts General Hospital.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1966, 52, 320-330.

227 - WITZ J.P., MIECH G., DELAGE J., REYS Ph., MORAND G.
Les tumeurs pseudo-granulomateuses de la loge thymique.
Ann. Chir. Thorac. Car., 1967, 6, 33-42.

228 - WORMS G., KLOTZ H.P.
Contribution à l'étude des tumeurs thymiques.
Bull. Ass. Franç. Cancer 1934, 23, 420-432.

229 - YEOH C.B.
Intrapulmonary thymona.
J. Thoracic Surg., 1966, 51, 131-136.

230 - YUNE H.Y., KLATTE E.C.
Mediastinal venography.
Radiology 1972, 105, 285-291.

231 - YUNE H.Y., KLATTE E.C.
Thymic venography.
Radiology 1970, 96, 521-526.

232 - YUNIS E.J., STUTMAN O., GOOD R.A.
The thymus and immune fonctions in animals and Man. In "Animal Models for Biomedical Research".
In Nat. Acad. Sci. (Wash.) 1971, 110-134.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION 1

II - GENERALITES
- Historique 3
- Embryologie 7
- Histogenèse 10
- Histologie 11
- Anatomie 17
- Physiologie et immunologie 29

III - OBSERVATIONS 41

IV - FREQUENCE 90

V - EXPRESSIONS CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE 96
- circonstance de découverte
- examens complémentaires 100

VI - EXAMENS BIOLOGIQUES 118

VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 120

VIII - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE 123
- les thymomes 124
- les autres tumeurs du thymus 146

IX - PATHOLOGIE ASSOCIEE 157
- myasthénie 158
- érythroblastopénie 166
- aggammaglobulinémie 172

- hyperthyroïdie 173
- lupus érythémateux disséminé 177
- autres associations 178

X - TRAITEMENT 182

- Généralités
- Chirurgical 183
  .précautions générales
  . anesthésie chez les myasthéniques
  . les voies d'abord
  . les indications
  . les problèmes d'exérèse
  . nos observations
- Radiothérapie 203
- Chimiothérapie 207
- Corticothérapie 209
- Immunothérapie 210

XI - EVOLUTION ET RESULTATS 212

XII - REFLEXIONS PRONOSTIQUES 221

XIII - CONCLUSION 226

XIV - BIBLIOGRAPHIE 227